R3 | CLÍNICA MÉDICA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

O material em questão foi elaborado e estruturado pelos próprios autores, que utilizaram como referência principal as vídeoaulas dos principais cursinhos preparatórios do país, bem como artigos do UpToDate e conteúdo de livros pátrios de Medicina, com destaque para o Manual do Residente de Clínica Médica e o livro de Emergências Clínicas da USP (SP).

É expressamente proibida a reprodução, parcial ou total, do conteúdo, conforme preceitua a lei 9610/98. O uso e a reprodução desautorizada do material imputa em crime de violação de direito autoral, que está previsto no artigo 184 do Código Penal, sob o risco de detenção de 3 meses a 1 ano, ou multa.

Se você compactua de qualquer forma com a reprodução indevida, saiba que está cometendo CRIME.

O seu acesso é concedido pela plataforma da Hotmart, detentora do programa DRM Social (Digital Right Management), que possui um conjunto de tecnologias que são aplicadas visando inibir a reprodução e/ou compartilhamento indesejado de arquivos digitais.

São monitorados acessos suspeitos e envios indevidos dos arquivos fornecidos a você, que são protegidos por senha, com seu nome e CPF na forma de marca d'água no rodapé de todas as páginas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

SUMÁRIO

TERAPIA INTENSIVA E CUIDADOS PALIATIVOS 6

Pneumointensivismo e Cardiointensivismo 7
Neurointensivismo e Cuidados Paliativos 21

HEPATOLOGIA 32

Hepatopatias Agudas e Crônicas 33
Complicações da Cirrose 48

GASTROENTEROLOGIA 54

Doenças do Esôfago e Estômago 55
Doenças dos Intestinos Delgado e Grosso 61
Doenças do Pâncreas 71

NEUROLOGIA 75

Síndrome Vasculares 76
Cefaleias e Epilepsia 89
Doenças dos Nervos e da Placa Motora 96

GERIATRIA 102

Alterações Fisiológicas, Avaliação Geriátrica, Síndromes Geriátricas e Doenças Neurodegenerativas 103

PSIQUIATRIA 110

Distúrbios do Sono, Delirium e Transtornos Relacionados à Drogas 111
Transtornos de Humor, Ansiedade, Alimentares e Psicóticos 118

R3 | CLÍNICA MÉDICA

2023

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

SUMÁRIO

INFECTOLOGIA 126

Principais Infecções Bacterianas 127
Infecções Pulmonares 139
HIV e AIDS 152
Principais Síndromes Febris 163
Parasitoses e Acidentes com Animais Peçonhentos 172

CARDIOLOGIA 178

HAS e Valvopatias 179
Insuficiência Cardíaca, Miocardiopatias e Pericardiopatias 185
Arritmias, Síncope e PCR 192
Doença Arterial Coronariana 206

PNEUMOLOGIA 218

Distúrbios Respiratórios Obstrutivos e Restritivos 219
Outros Distúrbios Pulmonares, Doenças Vasculares, Mediastinais e Pleurais 228

NEFROLOGIA 237

Síndromes Compartimentais Renais 238
Falência Renal 255
Distúrbios Hidroeletrolíticos e Acidobásicos 269

ENDOCRINOLOGIA 284

Diabetes e Síndrome Metabólica 285
Tireoide e Paratireoide 301
Adrenal, Hipófise, Poliglandulares e Neoplasias Endócrinas Múltiplas 316

R3 | CLÍNICA MÉDICA

2023

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

SUMÁRIO

DOENÇAS EMERGENTES E DE IMPORTÂNCIA COLETIVA 328

Covid-19 329
Monkeypox 340
Síndromes de Transmissão Sexual 345
Sarampo e Doença de Chagas 352
Filariose 353

REUMATOLOGIA 354

Artrite Reumatoide, Espondiloartropatias, Sjogren, SAAF e LES 355
Miopatias, Policondrite Recidivante, Vasculites, IGG4 e "Autoinflamatórias" 371
Osteoartrose, Gota, Outras Artropatias e Fibromialgia 384
Imunodeficiências e Doenças Alérgicas 392

DERMATOLOGIA 400

HEMATOLOGIA 435

Abordagem das Anemias 436
Neoplasias Hematológicas 464
Distúrbios da Hemostasia e Transfusão de Hemoderivados 485

CLÍNICA CIRÚRGICA 499

ONCOLOGIA 520

Tumores de Cabeça, Pescoço e Tórax 521
Tumores Urológicos 532
Tumores Gastrointestinais I 536
Tumores Gastrointestinais II 543

MEDICINA PREVENTIVA 551

R3 | CLÍNICA MÉDICA
2023

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

TERAPIA INTENSIVA
e
CUIDADOS PALIATIVOS

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA

Introdução

Definição arbitrária de IRpA: **PaO2 < 60 e/ou PaCO2 > 50**, com exceção dos pacientes que retém cronicamente o gás carbônico.

Etiologia

Tipo 1 ou Hipoxêmica ou Alveolocapilar (PaO2 < 60)

- Problema na relação V/Q ("tudo que infiltra alvéolos")

Alvéolos não ou mal ventilados (shunt e efeito shunt) ou não perfundidos (espaço morto)

- Ex: SARA, infecção pulmonar, TEP, atelectasia, EAP, hemoptise...

Tipo 2 ou Hipercápnica (PaCO2 > 50)

- ↓Força da frequência ventilatória (obstrução/doença neuromuscular)
- Ex: DPOC, obstrução de VAS (corpo estranho, edema glote), medicações depressoras SNC, Guillain-Barré, miastenia, etc.

ATENÇÃO! Alguns distúrbios podem ser mistos, começar como tipo 1 e evoluir como tipo 2 (pneumonia que evoluiu com fadiga respiratória) ou não se encaixar em nenhum (altitudes elevadas/intoxicações).

Abordagem COMO DIFERENCIAR?

Hipoxemia:

- ✓ **PaO2 ideal: 100mmHg – 0,3 x idade (em anos)**
- ✓ **Relação PaO2/FiO2 (alterada se < 300)**

Detalhe importante: devemos observar a qualidade da onda de pulso no monitor do oxímetro antes de interpretar o resultado. Fatores como **hipotensão, hipoperfusão, luz ambiente (fluorescente), pigmentação da pele, esmalte, elevação de bilirrubinas e lipídios, anemia**, etc, podem falsear o resultado. Vale ressaltar também que a acurácia da oximetria se reduz quando a dessaturação é mais grave (principalmente quando < 70-75%).

Hipercapnia: avaliada diretamente pela PaCO2

Gradiente Alveolo-Arterial de Oxigênio (G [A-a])

- ✓ Corresponde à diferença entre PO2 alveolar e PO2 arterial
- ✓ **SE ELEVADA (> 15-20): HIPOXÊMICA** (problema na relação V/Q)
- ✓ Normal na hipercápnica, pois não há distúrbio na relação V/Q

Tratamento

- **CORRIGIR O DISTÚRBIO ADJACENTE!** Se retentor crônico: almejar satO2 88-92%
- **Curiosidade:** acréscimo de 3% de FiO2 para cada L/m oferecido.

Ponto importante (1): como diferenciar se uma insuficiência respiratória hipoxêmica é causada por um SHUNT ou apenas por uma DESPROPORÇÃO V/Q? Oferecendo O2 100%! Se for shunt, como não temos alvéolos ventilados, a resposta será nula ou pequena! **Ponto importante (2): Não esqueça! Numa hipercapnia crônica, como nos casos de DPOC, os rins promovem a retenção de bicarbonato (em cerca de 3 dias), o que podemos ver através do BE elevado na gasometria.** Num caso mais agudo de hipoventilação, ocorre queda importante do pH, pois a compensação renal não ocorre de forma imediata. Nesse caso, o paciente será muito mais sintomático.

2. VENTILAÇÃO MECÂNICA

Para começar, vale lembrar que nem toda ventilação mecânica é invasiva! Ela pode ser usada perfeitamente sem invasão da via aérea através da VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA.

2.1. VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA (VNI)

Aqui, a ventilação do paciente será **TOTALMENTE ESPONTÂNEA**, dependendo do estímulo ventilatório do próprio do paciente.

Condições Básicas para Aplicação

- ✓ Paciente **DESPERTO E COOPERATIVO**
- ✓ **REFLEXOS DE VAS PRESENTES** (tosse) para evitar broncoaspiração
- ✓ Paciente **ESTÁVEL HEMODINAMICAMENTE**

Contraindicações

Absolutas

- Necessidade de intubação de emergência ou PCR

Relativas

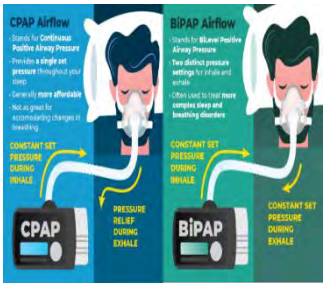
- Incapacidade de cooperar, proteger VAS ou secreções abundantes; rebaixamento do nível de consciência (exceto acidose hipercápnica em DPOC). Se não houver melhora em 1-2 horas: IOT.
- Falências orgânicas não respiratórias (encefalopatia, arritmias malignas ou hemorragias digestivas graves com instabilidade hemodinâmica); cirurgia facial ou neurológica, trauma ou deformidade facial; alto risco de aspiração, obstrução de vias aéreas superiores; anastomose de esôfago recente.

Indicações Mais Amplas/Conhecidas

- **EXACERBAÇÃO AGUDA DE DPOC**
- **EDEMA AGUDO DE PULMÃO**
- **SDRA (FORMA LEVE)**
- **PÓS-EXTUBAÇÃO**
- **SÍNDROME DE HIPOVENTILAÇÃO POR OBESIDADE (SHO)**
- **Benefício questionável:** insuficiência respiratória hipoxêmica em imunossuprimidos, pneumonia adquirida na comunidade (PAC) grave, exacerbação da asma, doenças neuromusculares, pós-operatório e peribroncoscopia.

Formas de Realização

CPAP



Continuos Positive Airway Pressure – Ventilação com Pressão Positiva Contínua

- Método em que se utiliza **UMA ÚNICA PRESSÃO POSITIVA** nas vias aéreas do paciente (na verdade, a própria PEEP), ao longo de todo o ciclo respiratório. É uma modalidade voltada basicamente para o **CONTROLE DA HIPOXEMIA**, sendo o **EDEMA AGUDO DE PULMÃO CARDIOGÊNIICO** a situação mais clássica em que é utilizado.

BIPAP

Bilevel Positiva Airway Pressure – Ventilação dom Dois Níveis de Pressão

- Método desenvolvido posteriormente ao CPAP, que garante um **AUMENTO DA PRESSÃO DE AR NA INSPIRAÇÃO (IPAP)** e ao mesmo tempo **MANTÉM UMA PRESSÃO POSITIVA NO FINAL DA EXPIRAÇÃO (EPAP)**. A princípio, trata-se de um método **MAIS CONFORTÁVEL**, pois varia de acordo com o momento do ciclo respiratório. É o modo ideal de VNI para a utilização em pacientes com **DPOC DESCOMPENSADA**, em que a facilitação do trabalho respiratório auxilia a redução da pCO2.

MODO	DESCRIÇÃO	INDICAÇÃO
CPAP	- Pressão constante nas vias aéreas - Ventilação espontânea	- EAP cardiogênico - PO cirurgia abdominal - Apneia do sono leve a moderada
BIPAP	- Dois níveis de pressão IPAP: suporte inspiratório EPAP: pressão expiratória positiva - Ciclagem a fluxo	- Hipercapnias agudas - EAP cardiogênico - Infecções de imunossuprimidos

Em uma VNI bem-sucedida deve ser observado...

- ✓ Diminuição da frequência respiratória
- ✓ Aumento do volume corrente
- ✓ Melhora do nível de consciência
- ✓ Diminuição ou cessação do uso de musculatura acessória
- ✓ Aumento da PaO2 e/ou SatO2 e diminuição da PaCO2 sem distensão abdominal significativa

Fatores Preditores de Falha

- ✓ Apache II > 29
- ✓ Glasgow < 11
- ✓ FR > 30 irpm
- ✓ PH < 7,25
- ✓ Índice de Tobin (FR/VC) > 105

Tipos/Interfaces

- ✓ Nasal
- ✓ Facial
- ✓ Total-Face
- ✓ Capacete

ATENÇÃO! Quando utilizada **PÓS-EXTUBAÇÃO**, o grande valor da **VNI** é **PROFILÁTICO** (e não terapêutico). Um novo caso de insuficiência respiratória instalada nesses casos indica a **REINTUBAÇÃO.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2.2. VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA

Lembre-se: a decisão sobre o momento ideal de intubar um paciente não é simples e **DEVE CONSIDERAR MAJORITARIAMENTE CRITÉRIOS CLÍNICOS!** Mesmo assim, **existem alguns parâmetros numéricos que podem indicar a necessidade de suporte ventilatório**. Veja:

PARÂMETROS	NORMAL	CONSIDERAR VM
Freq. Respiratória	12-20	> 35
Volume Corrente	5-8ml/kg	< 5ml/kg
PaCO2	35-45	> 50
PaO2	> 75	< 50
PaO2/FiO2	> 300	< 200

Uma vez intubado, esse paciente passará a receber suporte por meio de VENTILADORES MECÂNICOS. As formas de oferecer esse suporte, como oferecer e quando poder retirá-lo é o que vamos ver a partir de agora!

2.2.1. CONCEITOS BÁSICOS EM VENTILAÇÃO

O primeiro passo é entender as ETAPAS PELAS QUAIS UM VENTILADOR PASSA DURANTE O SEU FUNCIONAMENTO. Chamaremos este processo de **CICLO VENTILATÓRIO**, que é dividido em 4 partes.

A) FASES DO CICLO VENTILATÓRIO

1. INSPIRATÓRIA

- **DA INSUFLAÇÃO PULMONAR ATÉ O FECHAMENTO DA VÁLVULA INSPIRATÓRIA DO CIRCUITO**. Simplificando: a hora em que o ventilador permite a saída de ar dele para entrar na via aérea do paciente.

2. CICLAGEM

- **TRANSIÇÃO DA INSPIRAÇÃO PARA A EXPIRAÇÃO**. Ocorre quando se atinge um determinado tempo, volume, pressão ou fluxo (podemos escolher qual parâmetro o ventilador deve respeitar para que esta etapa seja acionada).

3. EXPIRATÓRIA

- **DO FECHAMENTO DA VÁLVULA INSPIRATÓRIA E ABERTURA DA VÁLVULA EXPIRATÓRIA ATÉ QUE A PRESSÃO SE EQUILIBRE** com a pressão expiratória final determinada.

4. DISPARO

- **TÉRMINO DA EXPIRAÇÃO E ABERTURA DA VÁLVULA INSPIRATÓRIA** (disparo), reiniciando o ciclo. Pode ser determinado por tempo, pressão ou fluxo ou, atualmente, também pelo estímulo neural (modo NAVA).

ATENÇÃO!

Quando dizemos "CICLAR", estamos nos referindo à TRANSIÇÃO DA INSPIRAÇÃO PARA A EXPIRAÇÃO e não ao início do ciclo respiratório. Cuidado! "Ciclar" é diferente de "disparar" (que se refere ao início de um ciclo respiratório.

Em seguida, temos que definir DE QUAIS FORMAS O VENTILADOR PODE CONDUZIR ESSAS FASES – aqui entram os famosos **MODOS VENTILATÓRIOS**. Veja alguns detalhes antes de continuar:

(1) As siglas que representam os modos ventilatórios são confusas. Não leve ao pé da letra, pois elas podem atrapalhar o entendimento.

(2) As curvas de ventilação mecânica ajudam muito, mas só depois que a gente entender bem como o MODO funciona. Não é recomendado começar pelas curvas!

B) MODOS VENTILATÓRIOS

Antes de entrar no mérito das famosas siglas VCV, PCV, PSV, etc, é bom que saibamos que existem 3 modos ventilatórios em que cada uma delas se encaixa! Não precisa saber detalhes, mas é bom saber que existem!

- ✓ **Ventilação Mandatória Contínua:** todos os ciclos são disparados pelo ventilador. Exemplo: **PCV.**
- ✓ **Ventilação Mandatória Intermitente:** os ciclos são disparados pelo ventilador e pelo paciente. Exemplo: **SIMV.**
- ✓ **Ventilação Espontânea Contínua:** os ciclos são disparados pelo paciente. Exemplo: **PSV.**

Certo? O importante é saber que todas aquelas siglas estão contidas dentro desses 3 modos! Agora vamos entender cada uma delas...

No modo CONTROLADO OU ASSISTOCONTROLADO:

SE LIGA AQUI!

"CONTROLADO" = ventilador dispara (inicia) todos os ciclos, presumindo-se que o paciente se encontre em níveis máximos de sedação.

"ASSISTO" = o paciente dispara o ciclo, mas não sozinho (o ventilador "assiste", ofertando parâmetros preestabelecidos. Presume-se que os níveis de sedação não sejam máximos. É o mais utilizado no dia-dia por ser mais "confortável", permitindo algum trabalho muscular pelo paciente, sem brigar com o ventilador.

1) VCV (Ventilação com Volume Controlado)

- **Ciclagem:** volume
- **Limite:** fluxo

Nesse modo ventilatório, a transição (ciclagem) da inspiração para a expiração ocorre após a liberação de um volume corrente pelo ventilador previamente estabelecido (em condições habituais, 6-8ml/kg de peso predito). Ao mesmo tempo em que determinamos o volume corrente, devemos nos preocupar em limitar também o fluxo inspiratório. Afinal, este volume de ar que desejamos que entre, não pode entrar rápido demais! Assim, podemos dizer que no modo VCV o volume corrente e o fluxo inspiratório são sempre predeterminados! A pressão nas vias aéreas, por sua vez, é variável, dependendo da capacidade de acomodação (complacência) do sistema ventilatório ao volume estabelecido, podendo-se apenas estabelecer um limite máximo de pressão para alarmar, mas não controlá-la. O risco de barotrauma é, portanto, maior nesse modo ventilatório.

- **Uso:** Bom para pacientes sedados, em que se quer garantir a entrega de um volume corrente predeterminado. A pressão nas vias aéreas é variável e consequente à mecânica ventilatória do paciente. Esse modo é o que utilizamos nas medidas de monitorização respiratória para avaliação da Pressão de Pico e Pressão de Platô visando calcular a Complacência e Resistência do Sistema Respiratório, sob fluxo inspiratório constante e quadrado.

2) PCV (Ventilação com Pressão Controlada)

- **Ciclagem:** tempo "Não cicla por pressão! Esquece as siglas!"
- **Limite:** pressão

Atenção! Nesse modo, quem determina a transição (ciclagem) da inspiração para a expiração é o tempo inspiratório! Ou seja, o ventilador cicla a partir de um tempo preestabelecido! Não cicla por pressão! Cicla por tempo! Porém, quando o ar entra, nesse tempo que estipulamos, uma pressão inspiratória contínua nas vias aéreas é predeterminada, limitada, sendo mantida durante toda a inspiração. Tudo isso faz com que o fluxo ventilatório e o volume corrente se tornem agora variáveis dependentes, que podem ser monitorizadas, mas não controladas.

- **Uso:** Bom para pacientes sedados, quando se quer controlar a pressão atingida na via aérea. Uma vantagem em relação ao VCV seria fluxo livre (na VCV, o fluxo era limitado, e isso pode trazer algum desconforto); em contrapartida, não é capaz de garantir o volume corrente (ele se torna uma consequência e não um parâmetro diretamente ajustável).

No modo VENTILAÇÃO MANDATÓRIA INTERMITENTE:

3) SIMV (Ventilação Mandatória Intermitente Sincronizada)

- **Ciclagem:** pode ser feita com PCV ou VCV
- **Uso:** Era utilizada para o desmame, mas caiu em desuso. Ainda é muito utilizada em pacientes pediátricos.

No modo VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA CONTÍNUA:

4) PSV (Ventilação com Suporte Pressórico)

- **Ciclagem:** fluxo
- **Limite:** pressão

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Neste modo a ventilação é "assistida" e o ventilador detecta o disparo e tenta alcançar uma pressão inspiratória preestabelecida, até que o fluxo inspiratório do paciente se reduza a um nível crítico, normalmente 25% do pico de fluxo inspiratório atingido. Ou seja, é um modo que cicla por fluxo e tem a pressão limitada.

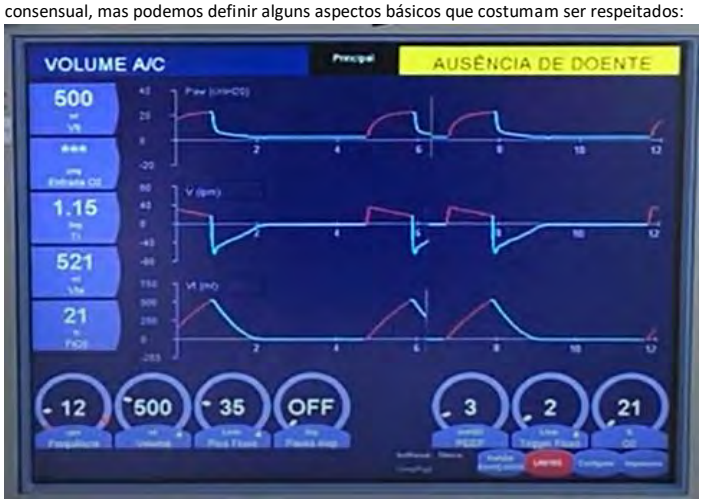
A ventilação espontânea pode ser também "não assistida", quando o ventilador mantém uma pressão inspiratória positiva por todo o ciclo, tanto na inspiração quanto na expiração, independentemente do paciente (semelhante ao CPAP na VNI).

Obviamente, este modo ventilatório requer a suspensão da sedação e funciona apenas quando o paciente apresenta drive respiratório. É praticado na fase de desmame de prótese ventilatória, quando o paciente já se encontra estável clínica e hemodinamicamente.

- **Uso:** Bom método para o desmame. A pressão de suporte fornecida pelo sistema é retirada quando o paciente reduz o fluxo inspiratório a um valor predeterminado em relação ao maior valor atingido (geralmente 25% do pico de fluxo, embora nos ventiladores modernos possa ser ajustado entre 5-80%). Se o paciente parar de respirar, o sistema é capaz de detectar e, além de soar o alarme, utilizar parâmetros predefinidos de reserva (backup).

2.2.2. REGULAGEM INICIAL DO VENTILADOR

Embora os ajustes seja algo dinâmico, quando intubamos ou recebemos um paciente intubado, inevitavelmente teremos que fazer os ajustes iniciais. Não se trata de um padrão consensual, mas podemos definir alguns aspectos básicos que costumam ser respeitados:



Modo

- **CONTROLADO OU ASSISTOCONTROLADO**, podendo ser ciclado a volume (**VCV**) ou a tempo e limitado a pressão (**PCV**), cada um tendo suas vantagens e desvantagens.

FiO2

- **100%** (reduzindo-a para manter a SatO2 93-97%)

PEEP

- **5cmH2O**, elevando conforme a necessidade (ex: SDRA)

Frequência Respiratória

- **12-16 IRPM** (ajustar pela "sede" de ar do paciente, atentando para a relação I:E normal de 1:2 a 1:3)
- Em caso de doença obstrutiva, podemos começar usando uma FR mais baixa (< 12 irpm) e, em caso de doenças restritivas, pode-se utilizar FR mais elevada (> 20 irpm).

Sensibilidade

- **-1cmH2O** (disparo por pressão) ou **1-3l/m** (disparo por fluxo)

VCV

- **Volume corrente: 6-8ml/kg**, sendo melhor mais próximo de 6

Fluxo (V)

- 30-60l/m
- Lembre que o ar não pode entrar rápido demais! Essa velocidade é limitada através do FLUXO (em litros por minuto).

PCV

- **Pressão de insuflação ou pressão inspiratória (Pins): 12-20cmH2O** (ajustar para garantir o volume corrente, ao mesmo tempo em que não ultrapassa a Pressão de Pico de **40cmH2O** e Pressão de Platô de 30-**35cmH2O**; tempo inspiratório (Tins) de **0,8-1,2s.**

SIMV

- Utilizar parâmetros do PCV ou VCV

PSV

- **Pressão de suporte**: **16-20cmH2O.** No backup, utilizar o tempo de apneia que não ultrapasse 20s.

CALMA! Ainda vamos entender melhor...

Entendendo os principais modos: VCV x PCV

Lembra dos parâmetros iniciais básicos: **FiO2 100% e vai reduzindo**; **PEEP de 5mmHg**, elevando conforme a necessidade e **frequência respiratória de 12-16irpm**. Beleza... Vamos especificamente ao modo ventilatório!

Todo modo ventilatório tem um parâmetro de CICLAGEM e um de LIMITE! Ciclagem é a transição de inspiração para expiração! O modo volume cicla por quem? Pelo VOLUME! O que quer dizer que eu vou ajustar o volume que eu quero, que geralmente fica entre 6-8ml/kg de peso predito → **QUANDO ESSE VOLUME É ATINGIDO, O VENTILADOR CICLA!** Ele cicla por volume! Em um paciente de 60kg de peso predito, daria 360, como você vê na imagem. Agora olha o detalhe! Além de ajustar o volume que eu quero, eu vou me preocupar com a VELOCIDADE com que esse ar vai entrar no pulmão! Não pode entrar rápido demais! Para isso eu vou ter que limitar essa velocidade! Na ventilação a gente dá um nome bonito para velocidade: é o FLUXO (FLOW) em litros por minuto! E aí a gente vai ajustar para 40-60L/minuto (como você vê na imagem). **ENTÃO, O QUE FAZEMOS NA VCV? A GENTE AJUSTA O VOLUME E LIMITA O FLUXO!**

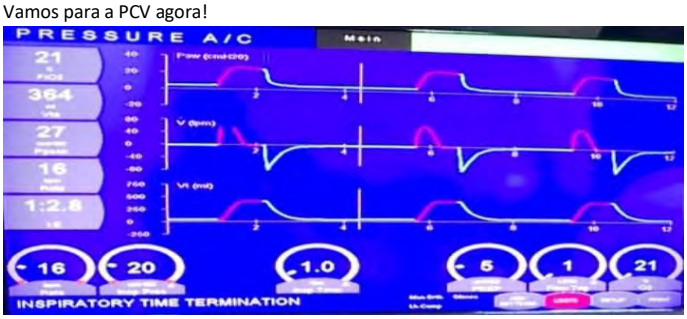
Vamos olhar os gráficos...

Tá vendo a linha vermelha? Ela representa a INSPIRAÇÃO! A linha azul corresponde a EXPIRAÇÃO. Repare na última curva (de volume) e perceba que o ar vai entrar até que se atinja os 360ml de volume que nós pré-estabelecemos. Depois que atingir, ele cicla!

Olha pro gráfico acima agora, o de fluxo! Percebe que quando atinge 60L/m, ele para! Faz uma reta e depois volta! Parece um teto! Se você ver uma curva quadrada desse jeito em fluxo, já sabe! É VCV!

Agora olha a pressão! A pressão vai aumentando conforme o ar entra! Depois que para de entrar, ela cai... Eu não tenho qualquer controle sobre ela! Então, perceba: você **consegue controlar o VOLUME e limitar o FLUXO!** Em prova, fica a dica, **OLHA SEMPRE PARA PRESSÃO E FLUXO! SE A CURVA DE FLUXO ESTIVER LIMITADA, É VCV!**

Vamos para a PCV agora!



E agora, no modo a pressão? Cuidado que a PCV não cicla por pressão! **Ela cicla por TEMPO!** A gente ajusta o tempo inspiratório em 0,8-1,2s (1,0 no caso acima)! E enquanto esse ar entre, eu limito a pressão (12-20cmH2O → 20, no caso acima)! Perceba no último gráfico, que a inspiração dura 1 segundo! Durante esse tempo, "faça chuva ou faça sol", o ar vai entrar! Aqui o ventilador cicla por tempo! Agora... Enquanto ele entra, a pressão não vai passar do valor que eu estipulei! Quanto? No caso acima, 20 + um pouquinho da PEEP que deixamos (5). 25 então! É o que está limitado (perceba no primeiro gráfico).

Olha a diferença agora... Lembra que a limitação em VCV é o fluxo? Perceba que aqui O FLUXO NÃO É LIMITADO! Você não tem controle sobre ele! Qual a curva que tem um teto aqui? É a PRESSÃO! Então, lembra! **SEMPRE OLHE OS GRÁFICOS DE PRESSÃO E FLUXO! Se for PRESSÃO LIMITADA/ACHATADA, é PCV!** Se for o fluxo, é VCV!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2.2.3. MONITORIZAÇÃO EM SUPORTE VENTILATÓRIO

Iniciar a ventilação mecânica para um paciente acaba por promover mudanças importantes na sua fisiologia e que precisam ser monitorizadas diariamente. No que diz respeito a monitorização RESPIRATÓRIA, podemos dividir o estudo em 2 partes: (1) monitorização das trocas gasosas e (2) monitorização da mecânica ventilatória. Vamos lá!

(1) Monitorização das Trocas Gasosas

- Feita de 3 formas principais: oximetria de pulso, gasometria arterial e capnografia.

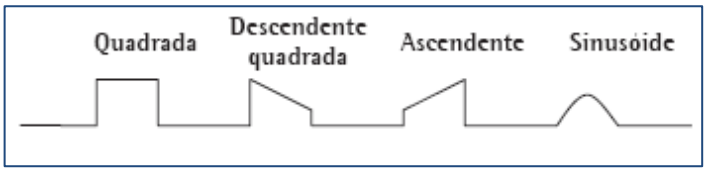
- ✓ **Oximetria de pulso:** em todo paciente com suplementação de O2, sempre.
- ✓ **Gasometria arterial:** recomentada a todos os pacientes sob suporte ventilatório cerca de 20 minutos após o ajuste inicial dos parâmetros do ventilador e diariamente, enquanto durar a fase aguda do quadro. Lembrar de sempre realizar o cálculo PaO2/FiO2.
- ✓ **Capnografia:** recomendada aos pacientes sob suporte ventilatório com doenças neurológicas, para confirmação do adequado posicionamento da prótese ventilatória, e em todas as situações de retenção de gás carbônico acima de 50mmHg. Também pode ser usada como monitorização em quadros de distúrbios de ventilação/perfusão para detecção de alterações agudas e monitorização de terapias específicas (ex: trombólise e TEP).

(2) Monitorização da Mecânica Ventilatória

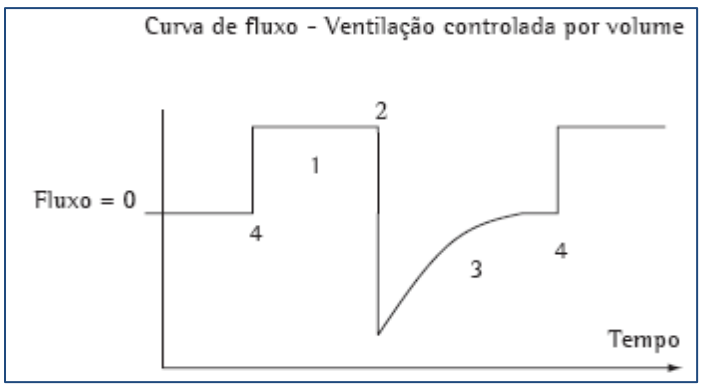
- É aqui que chega o momento de ter que (finalmente) aprender as curvas de ventilação... Uma vez estabelecidos os parâmetros iniciais, é obrigação nossa saber avaliar essas curvas para ver se há necessidade de algum reajuste. É o que chamamos de análise gráfica, que está baseada na **ANÁLISE DE 3 PRINCIPAIS CURVAS AO LONGO DO TEMPO: FLUXO, PRESSÃO E VOLUME.** Vamos aos principais conceitos...

2.1. Curva de Fluxo

- Após o início do ciclo, o fluxo aumenta até atingir um valor pré-fixado, chamado de **PICO DE FLUXO**. Este valor é definido pelo operador no modo VCV (lembre-se de que é um modo com fluxo limitado) ou livre no PCV. As formas de onda de fluxo podem ser constantes ou decrescerem ao longo do tempo, **APRESENTANDO 4 DIFERENTES FORMAS: QUADRADA, ASCENDENTE, DESCENDENTE OU SINUSOIDAL.**



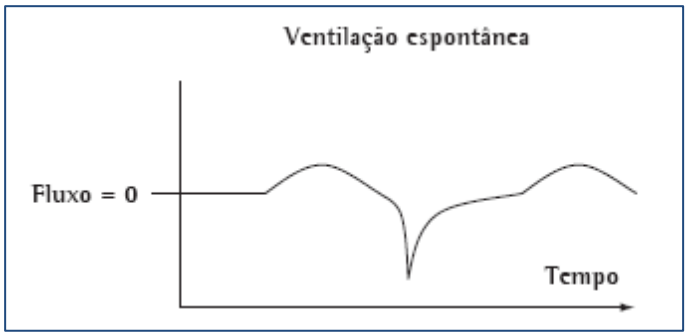
As mais utilizadas são a **descendente**, que proporciona melhor distribuição do ar inspirado; e a **quadrada**, para cálculo da mecânica respiratória em VCV.



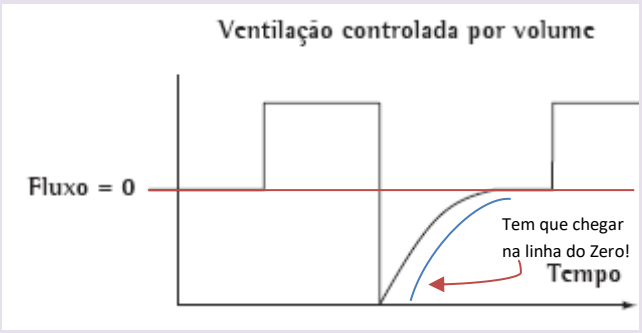
Repare as fases do ciclo ventilatório...

(1) Fase Inspiratória
(2) Ciclagem
(3) Fase Expiratória
(4) Disparo

- Nos modos espontâneos, as características da curva de fluxo (pico e duração) são determinadas pela demanda do paciente.



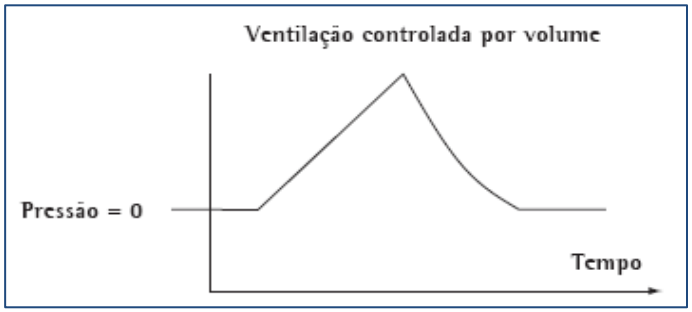
CONCEITO MUITO IMPORTANTE – AUTO PEEP!



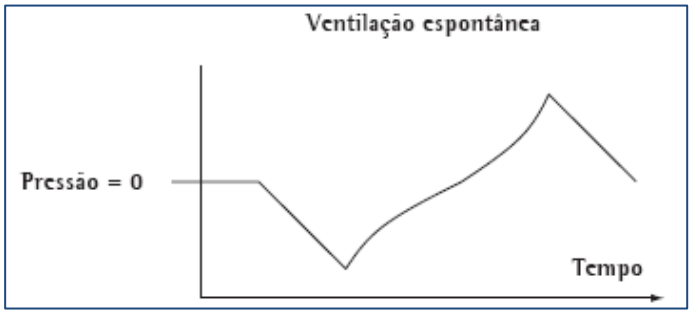
Na fase expiratória, **a curva de fluxo DEVE ATINGIR A LINHA ZERO** para que posteriormente o ciclo se reinicie. **NORMALMENTE ISSO ACONTECE! Se não chegar**, sinal que está havendo **APRISIONAMENTO DE AR** → é o que chamamos de **AUTO-PEEP!** Então, já sabe: se a curva do fluxo, na fase expiratória, não chegar a zero, temos a auto-PEEP!

2.2. Curva de Pressão

- À medida que o fluxo de ar entra no sistema, a pressão inspiratória se eleva, vencendo os componentes resistivos e elásticos. Esta pressão atinge seu máximo quando os pulmões atingem sua capacidade máxima de distensão. Após esta fase a válvula expiratória se abre, permitindo a exalação.



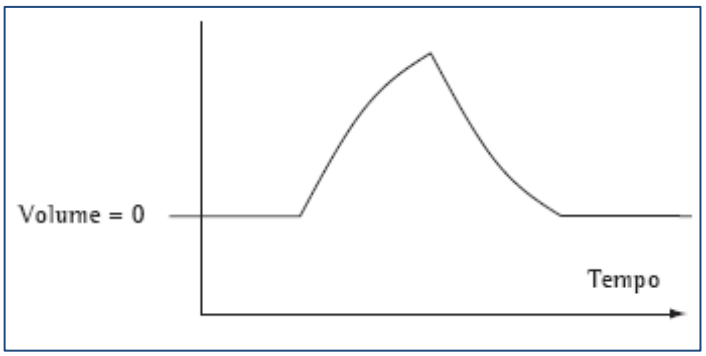
- A pressão expiratória pode ser mantida acima da pressão atmosférica, pelo controle da válvula de exalação ajustada para impedir a saída total do volume de gás do interior dos pulmões, gerando assim uma pressão positiva expiratória final (PEEP).
- Durante a ventilação espontânea, notaremos na inspiração, devido à contração da musculatura respiratória, uma queda da pressão nos alvéolos/vias aéreas.



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2.3. Curva de Volume

- Observa-se o volume inspirado através de uma curva ascendente e o volume de ar expirado por uma curva descendente.



- Normalmente são inalterados, a não ser nos casos de vazamento, desconexão do circuito ou aprisionamento de ar.

Vamos praticar!

- Adiantando: as curvas que mais irão te ajudar a são as de **PRESSÃO E FLUXO!** As de volume não vão ajudar tanto.
- Outra dica: **se pergunte sempre QUAL O PARÂMETRO QUE ESTÁ LIMITADO para estabelecer o modo ventilatório!**

CASO 1

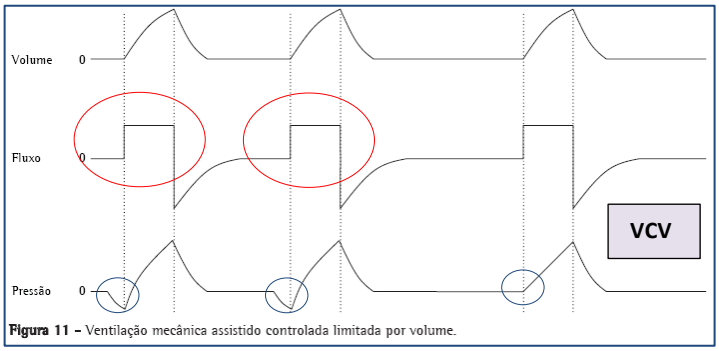


Figura 11 – Ventilação mecânica assistido controlada limitada por volume.

- **Qual o parâmetro que está limitado aqui?** Que tem um "TETO"? Repare na imagem que é o **FLUXO! Qual o modo que limita FLUXO? É a VCV!** Repare, por exemplo, que na pressão não tem limite! Não tem teto!
- Outra pergunta: **controlado ou assistocontrolado?** Repare na pressão que logo que o ciclo se inicia, há uma linha NEGATIVA! Nos dois primeiros ciclos, a linha está negativa – ou seja, o paciente está puxando o ar. Lá no último ciclo, você já percebe que a linha não está negativa... O paciente não puxou o ar! Tudo foi feito pelo ventilador – modo assistocontrolado.

CASO 2

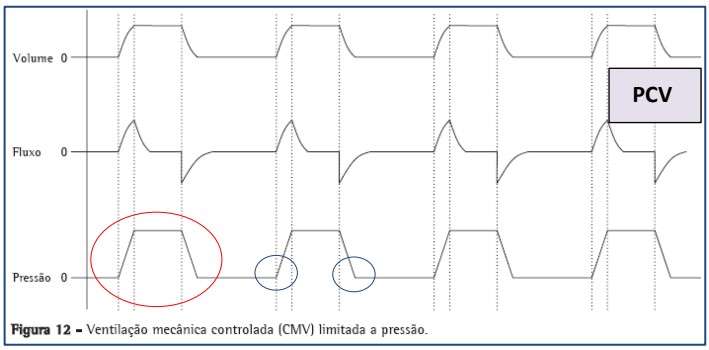


Figura 12 – Ventilação mecânica controlada (CMV) limitada a pressão.

- **Qual o parâmetro está limitado aqui?** Que tem um "TETO"? Lembra que vamos olhar sempre pressão e fluxo! É a **PRESSÃO! Qual o modo que limita PRESSÃO? É a VCV!** E a de volume? Não parece que está limitada? Está... Mas para ver o modo ventilatório, não usamos muito!
- **Controlado ou assistocontrolado? CONTROLADO!** O paciente não está puxando o ar... Não há nada negativo na linha de pressão! É somente o ventilador que está comandando!

CASO 3

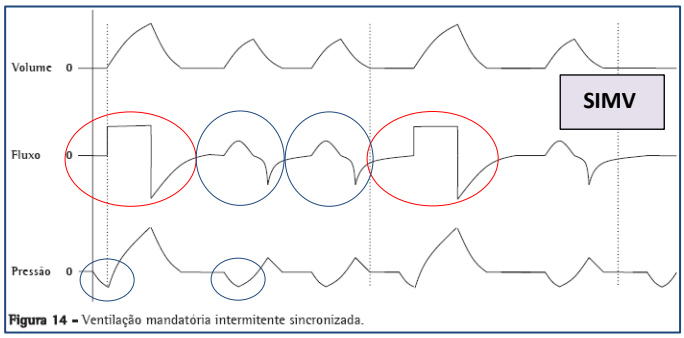


Figura 14 – Ventilação mandatória intermitente sincronizada.

- **Qual o parâmetro que está limitado aqui?** Antes de entrar nesse mérito, repare que claramente tem momentos em que o **VENTILADOR COMANDA** (vermelho) e momentos que o **PACIENTE COMANDA** (azul). **Qual o modo que faz isso? SIMV!**
- E você lembra que a SIMV pode ser tanto volume controlada como pressão controlada? **Quem é que tem teto aí? É o fluxo! Qual a modalidade que limita fluxo? VCV!** Então é a **SIMV COM VOLUME CONTROLADO!** Se a curva de pressão não tem limite, não é PCV! Só pode ser VCV!
- **Controlado ou assistocontrolado? NENHUM NEM OUTRO!** Aqui é **VENTILAÇÃO MANDATÓRIA INTERMITENTE!**

CASO 4

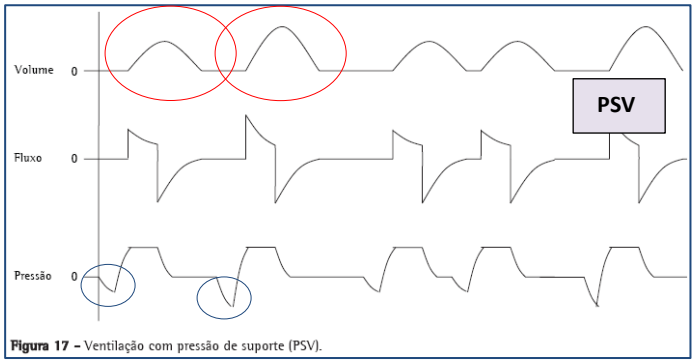


Figura 17 – Ventilação com pressão de suporte (PSV).

- **Qual o parâmetro limitado aqui? PRESSÃO!** Pode ser PCV ou PSV! Certo? Repare aqui que as **CURVAS ESTÃO DIFERENTES**! São **IRREGULARES!** Entenda sempre que nesse caso **O VENTILADOR NÃO ESTÁ ENTRANDO** (a linha fica negativa em todos os ciclos – círculo azul)! Além disso, repare que o paciente **SEMPRE ESTÁ ENTRANDO TAMBÉM** (curva negativa na pressão – círculo azul). **Qual o modo, com pressão limitada, que tem curvas irregulares e diferentes, com o paciente "entrando"? É a PSV!**
- **Assistido ou assistocontrolado? NENHUM NEM OUTRO!** Aqui o modo é **VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA CONTÍNUA.**

BELEZA... VAMOS SEGUIR!

- Com base no conhecimento dos modos ventilatórios, seus ajustes e das curvas de ventilação, vamos marcar que todo paciente submetido a suporte ventilatório mecânico invasivo deve ser monitorizado para os seguintes parâmetros:

  - ✓ Volume Corrente Expirado (VCE)
  - ✓ Pressão de Pico (Pressão Inspiratória Máxima)
  - ✓ Pressão de Platô ou de Pausa Inspiratória (em ventilação controlada)
  - ✓ PEEP extrínseca, auto-PEEP ou PEEP intrínseca

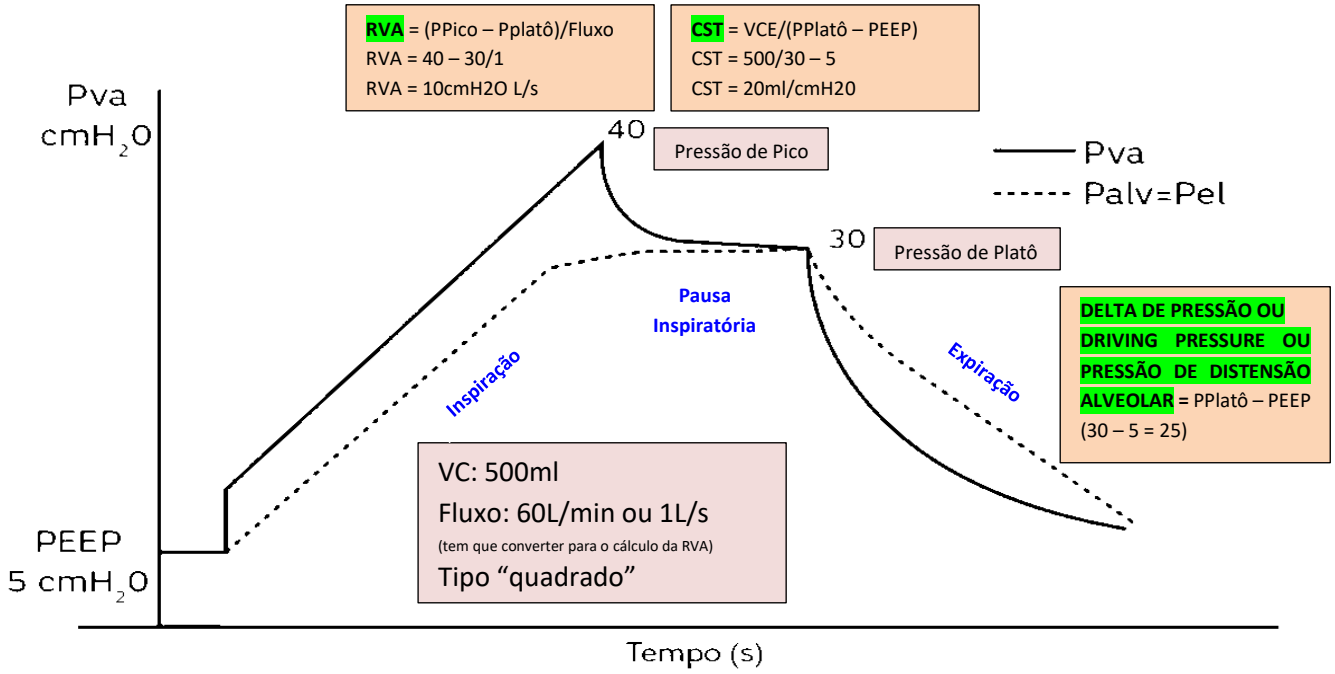
E como fazemos isso?

- Primeiro de tudo: o paciente deve estar em **VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA NO MODO CONTROLADO**, em estado de "passividade", **DE PREFERÊNCIA COM SEDAÇÃO E BLOQUEIO NEUROMUSCULAR**, sem vazamento no sistema. Normalmente, isso se faz no modo VCV, com o fluxo inspiratório para a medição do tipo **"QUADRADO" (CONSTANTE)** e convertido para L/s (60L/min = 1L/s). Tem que converter para fazer um cálculo importante (vamos ver daqui a pouco).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Aprendendo as Pressões e a como calcular RVA e CST! **Leia o texto antes!**

Mensuração da Resistência das Vias Aéreas (RVA) e da Complacência Estática do Sistema Respiratório (CST), sob VCV, modo controlado, fluxo quadrado.



- O grande foco é a CURVA DE PRESSÃO, que pode ser decomposta em duas partes:
  - ✓ **PRESSÃO RESISTIVA** (devido à resistência ao fluxo de ar passando pelas vias aéreas): está representada pela **PRESSÃO DE PICO.**
  - ✓ **PRESSÃO ELÁSTICA** (decorrente da distensão dos pulmões e da parede torácica com a acomodação do volume de gás insuflado nos alvéolos): a mensuração é obtida por meio de uma pausa inspiratória de pelo menos 2 segundos de duração. A pressão ao final da pausa é denominada de **PRESSÃO DE PLATÔ ou PRESSÃO DE PAUSA.** Como trabalhamos com zero fluxo, ela corresponde à própria pressão alveolar.
- Em seguida, dispondo desses dados, podemos fazer ainda os cálculos de **RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS (RVA)** e **COMPLACÊNCIA ESTÁTICA (CST).**
  - ✓ **RVA:** é influenciada pelo diâmetro interno do tubo, a secreção nas vias aéreas e o broncoespasmo, apresentando **valores normais entre 4-8cmH2O.**
  - ✓ **CST:** avalia a elasticidade do sistema e os **valores normais ficam entre 50-80ml/cmH20.** SDRA e EAP diminuem a complacência e o enfisema aumenta.
- Temos, ainda, a constante do tempo, representada pelo produto [Resistência x Complacência], sendo necessárias 3-5 constantes para o esvaziamento alveolar adequado.
- Atenção aqui para o detalhe: a complacência "dinâmica" tem uma pequena diferença, sendo obtida pela fórmula (VC/PPico – PEEP) e levaria em conta propriedades elásticas e resistivas. O inverso da complacência é conhecido como elastância.
- Outro aspecto a ser monitorizado é a **AUTO-PEEP ou PEEP INTRÍNSECA (PEEPi)**. Identificaremos a presença de auto-PEEP pela inspeção da curva de fluxo x tempo, na qual **O FLUXO EXPIRATÓRIO NÃO VOLTA A ZERO AO FINAL DA EXPIRAÇÃO** (lembra?). Sua medida deve ser feita durante a ventilação controlada, **realizando-se uma pausa ao final da expiração (chamada pausa expiratória)**, respeitados os mesmos cuidados da medida da pressão de pausa inspiratória.

ATENÇÃO AQUI!

- A nova queridinha das provas é a **DRIVING PRESSURE (ou PRESSÃO DE DISTENSÃO ALVEOLAR ou DELTA DE PRESSÃO)**. Calculamos ela através da diferença entre a pressão de platô e a PEEP. Lembre que na SDRA deve estar em valores próximos de 15mmHg.

2.2.4. DESMAME

Definição

- É a transição abrupta ou gradual da ventilação artificial para a espontânea, após um período de 24h de ventilação mecânica invasiva. Para que se tenha uma ideia da importância desse passo, ele ocupa 40% do tempo total de ventilação.

Termos Importantes

- **EXTUBAÇÃO:** retirada da via aérea artificial. No caso de pacientes traqueostomizados, utiliza-se o termo decanulação.
- **REINTUBAÇÃO OU FRACASSO DE EXTUBAÇÃO:** quando há necessidade de reinstituir a via aérea artificial. É considerada precoce quando ocorre em menos de 48 horas.
- **TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA (TRE):** é a técnica mais simples e das mais eficazes para o desmame, quando se checa se o paciente é capaz de ventilar bem, espontaneamente, através do TOT, verificando a possibilidade de extubá-lo.
- **SUCESSO DO DESMAME:** manutenção da ventilação espontânea pelo menos 48h após a interrupção da ventilação artificial.
- **VENTILAÇÃO MECÂNICA PROLONGADA:** dependência de assistência ventilatória (invasiva ou não invasiva), por mais de 6h por dia por tempo superior a 3 semanas, apesar de programas de reabilitação, correção de distúrbios funcionais e utilização de novas técnicas de ventilação.

Indicações

- Deve preencher 3 requisitos!

(1) Condição clínica adequada: estabilidade hemodinâmica, bom nível de consciência, melhora da causa básica do distúrbio respiratório;

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

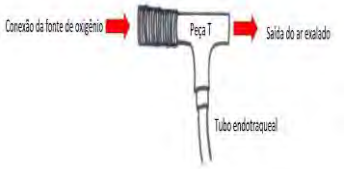
(2) Capacidade de oxigenação: PaO2 ≥ 60mmHg com FiO2 ≤ 0,4 e PEEP ≤ 5-8cmH2O;

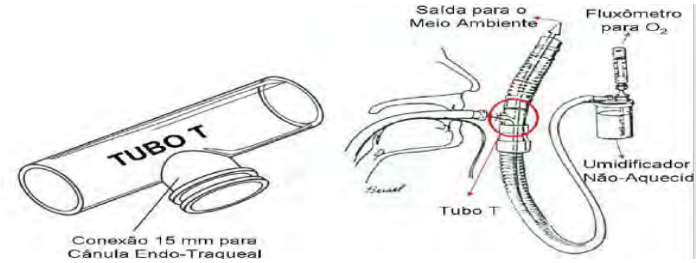
(3) Capacidade de ventilação: capaz de iniciar os esforços inspiratórios (podem ser usados o Índice de Ventilação Superficial Rápida - IVSR e o Índice de Desmame Integrado - IWI). Veremos adiante.

Técnica

PODE SER FEITO BASICAMENTE DE 2 FORMAS!

(1) TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA (TRE), em que o paciente respira pelo TOT com **PEÇA T**. Veja a imagem abaixo para entender o esquema. O teste p**ode variar de 30 minutos** (mais habitual) a **2h de duração** (pacientes com falhas prévias).





(2) PSV: neste caso, faz-se redução gradual da pressão de suporte (+ usada para os pacientes 'cronicões' de UTI), diminuindo-a a 4cmH20, de 2-4x ao dia, tituladas conforme parâmetros clínicos até atingir 5-7cmH20 (pressões "equivalentes" a um tubo T). É diferente do caso da peça T, onde faz-se a desconexão do ventilador, oferecendo oxigênio suplementar através da própria peça.

- Caso o paciente permaneça bem durante todo o teste, deve ser considerada a extubação, sendo que, previamente, **a cabeceira deve ser elevada, mantendo-se uma angulação entre 30-45º**. Também é indicada a **aspiração da via aérea**. O uso de corticoide não é recomendado para pacientes adultos.

- **São parâmetros para interromper o teste:** FR > 35 irpm; SatO2 < 90%; FC > 140bpm; PAs > 180mmHg ou < 90mmHg; agitação, sudorese ou alteração do nível de consciência. A suplementação de oxigênio deve ser feita com uma FiO2 até 0,4, não devendo ser aumentada durante o processo de desconexão.

E com relação à traqueostomia, como proceder?

- **NÃO HÁ CONSENSO SOBRE QUAL O MOMENTO EXATO DE FAZER TRAQUEOSTOMIA EM PACIENTES SOB VM**. Entre os benefícios do procedimento, incluem-se melhor aspiração das vias aéreas e redução do trabalho ventilatório. Atualmente, não existe mais um tempo fixo para definir a hora exata de fazer o procedimento. A ideia é indicar para aqueles que não estarão aptos para o desmame num período de **1-3 SEMANAS DA INTUBAÇÃO**. Na prática, é comum que as pessoas trabalhem com um **PERÍODO MÉDIO DE 10 DIAS**, sem atrasar excessivamente a decisão.

ATENÇÃO!

Sobre a traqueostomia...

- Pode ser realizada mais precocemente (em até 7 dias) nos pacientes com traumatismo cervical alto (acima de C5) e quando há previsão de intubação prolongada.
- **NÃO reduz tempo de internação em UTI!**
- **NÃO reduz mortalidade, necessidade de sedação e nem tempo de desmame!**

2.2.5. VM NA INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA HIPERCÁPNICA (DPOC/ASMA)

Objetivos Principais

- Promover o repouso muscular respiratório; minimizar a hiperinsuflação pulmonar; melhorar a troca gasosa e, em especial, garantir a ventilação alveolar, corrigindo a acidose respiratória, se estiver presente; possibilitar a resolução da causa básica da exacerbação aguda; possibilitar a aspiração de secreções traqueobrônquicas; possibilitar o sono; e otimizar o tratamento da DPOC.
- Durante a intubação, sugere-se utilizar cânulas com maior diâmetro possível, idealmente superior a 8mm, para reduzir a resistência das vias aéreas e facilitar a remoção das secreções.

Quais os ajustes no ventilador?

- Modo **VCV OU PCV.**
- FiO2 inicialmente a 100% e, assim que possível, ajustar com base na gasometria arterial e na oximetria de pulso, de modo a utilizar a mnor FiO2 que **MANTENHA A SATO2 88-92% E PAO2 ENTRE 65-80** (alvos mais conservadores, note).
- **BAIXO VOLUME CORRENTE** (< 6ml/kg).
- **BAIXA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA** (8-12). Importante: o volume-minuto deve ser ajustado para normalizar o pH arterial, e não a PaCO2!
- **REDUZIR TEMPO INSPIRATÓRIO E PROLONGAR A EXPIRAÇÃO** (relação I:E de 1:4 - 1:8). Se o paciente não elimina o ar, ele faz um autoaprisionamento do ar (auto-PEEP)! A ideia central é eliminar esse ar retido: tem que aumentar o tempo expiratório!
- O que fazer para aumentar a expiração e reduzir a inspiração: **REDUZIR O VOLUME** (quanto menos volume eu dou, menos ele aprisiona); **FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA BAIXA** (mais tempo para expirar e não aprisionar);
- Tolera-se hipercapnia até valores de pH 7,2-7,4 (controlar pelo pH e não pela pCO2).
- Manter **PRESSÃO DE PICO < 45-50CMH2O** e **PRESSÃO DE PLATÔ < 30-35CMH2O.**
- PEEP: deve-se aplicar **PEEP EXTERNA PARA CONTRABALANÇAR A AUTO-PEEP** secundária a limitação ao fluxo expiratório. Isto é, melhor já deixar o alvéolo mais aberto, tentando mantê-lo assim por mais tempo e facilitando o seu esvaziamento, fazendo com que deixe de aprisionar ar.

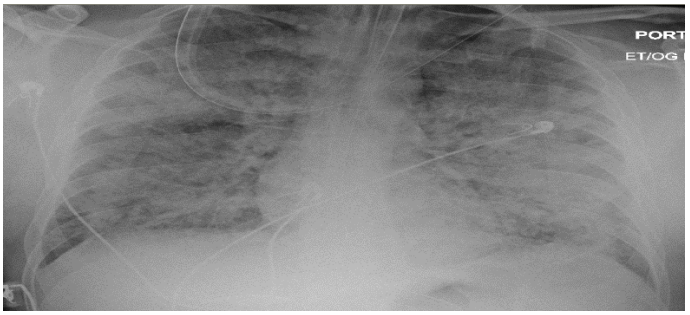
3. SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO

Introdução **TRÍADE: DISPNEIA + HIPOXEMIA + INFILTRADO NO RX**

- **EDEMA** pulmonar inflamatório que causa **HIPOXEMIA GRAVE E INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA** (mediado por IL1, 6, 8, TNF-alfa).
- **Cursa com REDUÇÃO DA COMPLACÊNCIA, ALTERAÇÃO V/Q, HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR** (25%).
- **3 fases: EXSUDATIVA, PROLIFERATIVA, FIBRÓTICA.**
- **Lesão patológica específica: DANO ALVEOLAR DIFUSO (DAD).**
- **Principais causas: PNEUMONIA E SEPSE, BRONCOASPIRAÇÃO, TRAUMA**. Outras: politrauma, grande queimado, overdose de drogas, CEC, radioterapia, uso de amiodarona, etc.

Critérios

S: sete dias.
"Evolução cronológica de até 7 dias do evento que deflagrou."
D: descartar cardiogênica/hipervolemia
R: Rx ou TC com opacidade bilateral sem outra causa definida
A: alteração da PaO2/FiO2 (levando em conta PEEP ou CPAP > 5)
-- **Se < 300:** SDRA **LEVE**
-- **Se < 200:** SDRA **MODERADA**
-- **Se < 100:** SDRA **GRAVE**



Escore **LIPS**: identifica os pacientes com **menos chance de evoluir para SARA.** VPN de 97% se < 4 pontos!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quadro Clínico

- Composta pela tríade **DISPNEIA + HIPOXEMIA + INFILTRADO PULMONAR** na radiografia de tórax.
- Vale destacar que **AS MANIFESTAÇÕES INICIAIS SÃO INESPECÍFICAS** e que geralmente o diagnóstico é atrasado por conta disso.
- E como não se trata somente de uma doença, mas de uma síndrome, **encontramos ainda sinais e sintomas relacionados à condições de base**.

> **É muito simples calcular a relação PaO2/FiO2 ou simplesmente relação "P/F". Por exemplo, se a gasometria arterial do paciente mostra PaO2 = 80 e a FiO2 do ventilador mecânico está programada para 50% (ou 0,5), teremos uma P/F = 80/0,5 = 160.**

Tratamento

Tratar condição que deflagrou + VENTILAÇÃO PROTETORA!

Enquanto o paciente não melhora da sepse, vou fazendo uma ventilação protetora (já que o pulmão está duro e pouco complacente) para ele não morrer de hipóxia!

- **Diuréticos/Corticoide: NÃO!**

Não existe recomendação oficial para o uso de corticoides ou qualquer outra medicação específica na SDRA. Exceção se faz, é claro, quando a doença de base tenha benefício comprovado da sua utilização (ex: meningite bacteriana aguda).

- **Se SDRA LEVE + estabilidade: TENTAR VNI!** Modo PSV é opção.

Quanto ao suporte ventilatório, nas formas leves, para os pacientes estáveis, alertas e que podem ter a intubação adiada, podemos oferecer a ventilação não invasiva com o uso de máscaras faciais, assim como as cânulas nasais de alto fluxo.

- **Modo ventilatório, se IOT: ASSISTO-CONTROLADO (PCV ou VCV)**
- **Ventilar com BAIXO VOLUME CORRENTE: ≤ 6ML/KG** (estratégia de HIPERCAPNIA PERMISSIVA). Algumas referências dizem 4 – 8ml/kg.

A prática está bem fundamentada sobretudo no estudo multicêntrico ARMA (ensaio realizado pelo ARDSnet) e em outras metanálises. Em quadros mais graves, o volume deve ser ainda mais baixo, próximo a 4ml/kg.

- **Ventilar com ALTOS VALORES de PEEP** (10, 12, 15. Manter o alvéolo mais aberto) buscando reduzir a **FiO2 para o menor valor possível**.

Cuidado! A PEEP deve ser ajustada com cautela, pois seu aumento inadvertido pode gerar redução do retorno venoso e consequente queda do débito cardíaco. Associado ao aumento da PEEP, temos que ajustar a FiO2 (afinal, não adianta abrir mais alvéolos se o oxigênio não chegar a eles. A FiO2 inicial, logo após a intubação, deve ser de 95-100%. Em seguida, assim que possível, é fundamental tentar reduzir a fração para valores entre 50-60%, de modo a evitar a lesão pulmonar por hiperóxia.

> A PEEP pode ser encarada como ferramenta para **MELHORA DA OXIGENAÇÃO E RECRUTAMENTO ALVEOLAR**, com **REDUÇÃO DA FRAÇÃO INSPIRADA DE OXIGÊNIO.**

Existem várias formas na literatura descritas para ajuste da PEEP e FiO2 e isso está longe de ser um consenso. Uma das mais utilizadas como estratégia inicial é a tabela utilizada pelo ensaio ARMA do grupo ARDSnet.

Se saturação acima da meta: andar para a esquerda

30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Se saturação abaixo da meta: andar para a direita

Em pacientes refratários, a utilização inicial de PEEP mais elevada também pode ser válida, segundo mostram os ensaios ALVEOLI e LOVS. A ideia principal é a de que, ao abrir alvéolos colabados, além de reduzir a hiperdistensão dos demais (terá 'mais espaço' para caber o mesmo volume), teremos a redução de atelectasias cíclicas (o alvéolo permanecerá aberto o tempo todo), ambos fatores que contribuem para o dano alveolar.

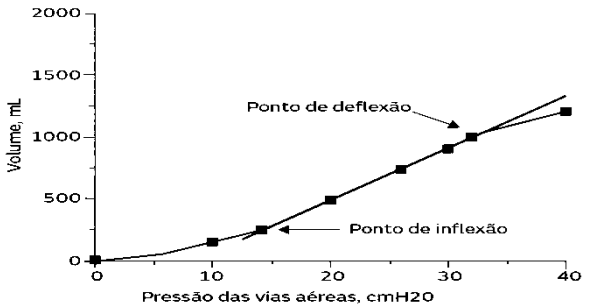
Tabela do estudo ALVEOLI

FIO_2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5↔0.8	0.8	0.9	1.0
PEEP	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22↔24

Tabela do estudo LOVS

FIO_2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0
PEEP	5↔10	10↔18	18↔20	20	20	20↔22	22	22↔24

Outra possibilidade para ajuste da PEEP para casos mais graves e REFRATÁRIOS (não é rotina) é a utilização de MANOBRA DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR seguida por TITULAÇÃO DA PEEP IDEAL. Nesses casos, a PEEP costuma ser ajustada, de modo teórico, pelo menos 2cm acima do ponto de inflexão inferior da curva pressão x volume (ver gráfico a seguir). Recentemente, o estudo ART, que comparou essa estratégia com a do grupo ARDSnet, mostrou dano potencial com a estratégia de recrutamento e titulação da PEEP, trazendo mais discussão ao tema.



Repare nos pontos de inflexão e deflexão da curva. Isto é, a hora em que elas mudam o padrão de progressão delas: primeiro, uma guinada, depois uma estabilizada. Até o ponto de inflexão, reparem que o aumento de pressão gera pequenos aumentos no volume (baixa complacência). Em seguida, temos um pulmão de maior complacência (que abriga mais volume sem aumentar tanto a pressão) e depois, no ponto de deflexão, mais uma mudança voltando a um padrão de baixa complacência. Acima do ponto de deflexão, entende-se que o pulmão está hiperdistendido e nosso objetivo é ficar entre os dois pontos.

- **Manter uma PRESSÃO DE PLATÔ ≤ 30cmH20** ("platrinta")

É importante ressaltar que o valor de 'segurança' não é algo tão bem definido assim e o ideal seria manter essa pressão mais baixa possível, ainda que já esteja menor do que o limite estipulado. Essa estratégia permite menores pressões e, portanto, menor risco de barotrauma.

- **Manter uma PRESSÃO DE DISTENSÃO (ou DRIVING PRESSURE) < 15cmH20** ("disfiftten")

Lembre que para o cálculo basta subtrair a PEEP da pressão de platô.

A ideia é a de que a ventilação com baixo volume corrente, ainda que corrigida, pode gerar diferentes graus de estiramento ou distensão alveolar, a depender da complacência do pulmão. A pressão de distensão seria, portanto, a variação da pressão aplicada às vias aéreas durante a inspiração – em outras palavras, é o volume corrente levando em consideração a complacência.

OUTRAS MEDIDAS

- **AUMENTO DA RELAÇÃO I:E:** possibilidade na hipoxemia refratária, devendo-se atentar para a auto-PEEP (por diminuição proporcional do tempo expiratório), barotrauma, maior necessidade de sedação e instabilidade hemodinâmica.
- **BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR:** representado principalmente pelo cisatracúrio, para o uso precoce em pacientes com SDRA mais grave (P/F < 120) por até 48 horas.
- **ÓXIDO NÍTRICO INALATÓRIO:** vasodilatador seletivo do leito pulmonar, com evidências limitadas, mas que também pode ser citado na terapia de resgate para pacientes com hipoxemia refratária.
- **POSIÇÃO PRONTA:** as diretrizes brasileiras de ventilação mecânica recomendam que seja utilizada em pacientes com SDRA e P/F ≤ 150, por pelo menos 16 horas por sessão.
- **MANOBRAS DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR:** com aplicação de níveis de pressão positiva entre 35-40cmH20, normalmente por 40 segundos, para a abertura de alvéolos colapsados. Não há evidências que consolidem seu uso rotineiro.
- **USG PULMONAR:** para estabelecimento da PEEP ideal, uma vez que os efeitos diretos da PEEP podem ser visualizados com a técnica.
- **OUTRAS:** ECMO, NAVA (ventilação assistida com ajuste neural), ECCO2R (remoção extracorporal de CO2 com circuito venovenoso), VLP (ventilação líquida parcial).
- Analgésicos, antitérmicos, sedativos, prevenção de úlcera de estresse e TVP também podem fazer parte do tratamento.

> **Resumindo...**
> **DIURÉTICOS/CORTICOIDE: NÃO!**
> **Se SDRA LEVE: VNI** é opção!
> **BAIXO VOLUME CORRENTE** (4-8ml/kg)
> **ALTOS VALORES DE PEEP P/MENOR FIO2 POSSÍVEL**
> **PRESSÃO DE PLATÔ < 30 E PRESSÃO DE DISTENSÃO < 15**

Complicações

- Disfunção de órgãos, infecções, barotrauma, neuromiopatia, delirium, TVP, úlcera de estresse, desnutrição, distúrbios do sono.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

4. CHOQUE E MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA

Definição/Patogênese

CHOQUE = BAIXA PERFUSÃO TECIDUAL!

Choque não é sinônimo de hipotensão! Exemplo: paciente cirrótico, que é naturalmente vasodilatado, pode ter uma PA de 80x60 sem estar chocado. O organismo se habituou a trabalhar com essa pressão! Exemplo oposto: paciente hipertenso crônico mal tratado com PAs de 230. Se eu baixar a PA desse paciente para 110, ele choca! Mesmo com uma PA normal... O organismo não está adaptado a esse nível de PA. Por isso o conceito é baixa perfusão tecidual!

PA = DC x RVS

- ✓ DC = volume + bomba (coração)
- ✓ RVS = arteríolas

Para entender o estado de hipoperfusão, existe essa fórmula. A pressão de perfusão é dependente do DC e também da RVS. O DC depende do volume de sangue e da bomba (coração) íntegra. A RVS (ou RVP) depende das arteríolas, que contraem ou dilatam para definir para onde o sangue vai. Então, toda vez que o DC cair, a RVS aumenta para compensar, e vice-versa. Se esse mecanismo for ineficiente... Teremos o choque!

Classificação

O grande e primeiro divisor de águas é o débito cardíaco!

Hipodinâmico (↓DC e ↑RVP)

- **Hipovolêmico: hemorragia, diarreia, desidratação...**
- **Cardiogênico: IAM, miocardite, endocardite, valvulopatia...**
- **Obstrutivo: TEP, tamponamento, pneumotórax hipertensivo, dissecção aórtica, HAP grave, pericardite constritiva, etc...**

Ou é falta de volume (choque hipovolêmico) ou é falta de bomba (choque cardiogênico)! É só olhar para a fórmula! Mas existem situações de exclusão: bomba e volume normais, mas há obstrução. Alguém de fora da fórmula não deixa o coração jogar esse sangue para frente (choque obstrutivo).

Hiperdinâmico (↑DC e ↓RVP)

- **Distributivo: sepse, anafilaxia, choque neurogênico, insuficiência adrenal, coma mixedematoso, síndrome do choque tóxico...**

No choque hiperdinâmico, as arteríolas estão extremamente vasodilatadas e não conseguem distribuir o fluxo sanguíneo. É o chamado choque distributivo. O grande exemplo que temos é a sepse.

Manifestações Clínicas

(1) Achados CARDINAIS: hipotensão, acidose metabólica com hiperlactatemia, pele fria e pegajosa, oligúria, alteração aguda do estado mental +

(2) Achados SUGESTIVOS DA ETIOLOGIA: dor torácica (cardiogênico), febre (séptico), perda de fluidos (hipovolêmico), etc.

Exames Complementares

- **É importante solicitar:** lactato (exame central na avaliação do choque), função renal e hepática, hemograma, coagulograma, gasometria arterial, ECG, urina.
- **ECO e USG POC:** método cada vez mais utilizados na prática, sendo realizados à beira do leito para avaliação do estado volêmico a partir do exame da veia cava inferior e também para ajudar na determinação da etiologia do choque em casos ainda indeterminados, uma vez que podem evidenciar, por exemplo, falência do VE/VD, congestão pulmonar (presença de linhas B), alteração pericárdica, aneurisma de aorta com dissecção e hemoperitônio.

Para diferenciar cada um deles...

EXAME FÍSICO! Como fazer a diferenciação pelo exame físico? Simples... O paciente que tem um ↓DC normalmente tem pulsos mais finos, está hipotenso, tem extremidades frias, pálidas... O paciente hiperdinâmico está com o pulso acelerado, extremidades quentes, avermelhadas, pois está vasodilatado, com débito aumentado... Então, com a avaliação de extremidades você já consegue um bom parâmetro! Mas isso não é tão confiável assim...

MONITORIZAÇÃO OXI-HEMODINÂMICA! Naturalmente, alguns desses parâmetros podem ser obtidos de maneira tradicionalmente não invasiva, como PAM, FC, FR, diurese, oximetria de pulso, etc. Em alguns casos, podemos avançar um pouco mais, obtendo variáveis mais refinadas. Vamos a elas!

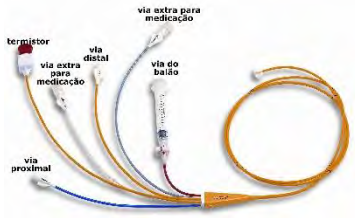
- ✓ **PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) INVASIVA:** oferece maior acurácia para a avaliação da PA e ainda possibilita uma estimativa do débito cardíaco de forma contínua através da análise do contorno de pulso. Monitorização por cateter arterial.
- ✓ **PRESSÃO VENOSA CENTRAL (PVC):** é a medida da pressão das grandes veias de retorno ao AD, conseguindo, dessa maneira, estimar a pressão de enchimento do lado direito do coração (ou a pré-carga do VD), que, por sua vez, tem boa correlação com a volemia. Ou seja, é um bom parâmetro para avaliar possibilidade de maior aporte volêmico, uma vez que a ausência de aumentos na PVC de até 3mmHg após reposição volêmica é garantia de boa função cardíaca e de espaço para mais hidratação. Monitorização via cateter venoso cenral ou cateter de Swan-Ganz.
- ✓ **PRESSÃO CAPILAR PULMONAR (PCP) OU PRESSÃO DE OCLUSÃO DA ARTÉRIA PULMONAR (POAP):** reflete a pressão do átrio esquerdo, permitindo a verificação do componente cardiogênico do choque. Monitorização pelo cateter de Swan-Ganz.
- ✓ **DÉBITO CARDÍACO (DC) E ÍNDICE CARDÍACO (IC):** o DC é a quantidade de sangue bombeado pelo coração por minuto e a sua relação com a superfície corporal do paciente é denominada de IC. Monitorização por cateter de Swan-Ganz, PAM invasiva ou ecocardiograma.
- ✓ **SATURAÇÃO VENOSA CENTRAL (SVCO2):** é a medida da saturação do sangue obtido de um cateter venoso central. Por ser um dado oriundo de um sangue mais "sujo", ou seja, que já nutriu, forneceu oxigênio e recolheu os metabólitos dos tecidos, ele consegue funcionar como uma boa estimativa entre oferta e consumo de oxigênio. Monitorização por cateter venoso central ou cateter de Swan-Ganz.
- ✓ **SATURAÇÃO VENOSA MISTA (SVO2):** é a medida da saturação do sangue obtido de um cateter de Swan-Ganz, ou seja, dos ramos capilares pulmonares mais distais, logo antes da troca gasosa. Como chega a ser um sangue ainda mais "sujo" do que aquele obtido para a SvCO2, uma vez que aqui ainda há uma mistura com o sangue drenado pela VCI e com aquele advindo do seio coronariano, constitui, em tese, um parâmetro ainda mais fiel para a estimativa entre oferta e consumo de O2 pelos tecidos. Assim, valores baixos podem indicar consumo ou demanda tecidual elevada. Monitorização por cateter de Swan-Ganz.

Principais parâmetros hemodinâmicos e suas formas de obtenção

Parâmetro	Cálculo	Valor normal
PVC	Direto	1-5mmHg
PCP/POAP	Direto	4-12mmHg
DC	Direto	4,5-6,5L/m
IC	DC/ASF	2,8-4,2L/m²
RVS	[PAM-PVC/DC] x 80	700-1600dyn.s/cm⁵
SVO2	Direto	65-70%
VO2 (consumo)	DC x (CaO2-CvO2)	150-400ml/min
DO2 (oferta)	DC x CaO2	800-1600ml/min

E o catéter de Swan-Ganz?

- Estudos atuais não comprovaram a redução da mortalidade e nem de dias de internação em nenhuma população clínica ou cirúrgica de pacientes criticamente enfermos! Assim, **NÃO HÁ INDICAÇÃO DE USO ROTINEIRO DESSE SUPORTE NA TERAPIA INTENSIVA!**



SWAN-GANZ TEM ENTRADO EM DESUSO.

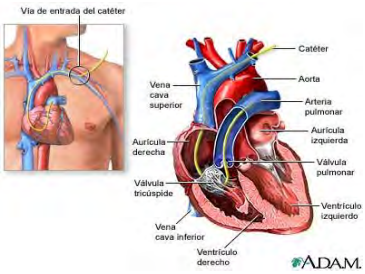
Indicações práticas atuais:

- Choque de etiologia indefinida;
- Suspeita de hipertensão arterial pulmonar;
- Choque cardiogênico grave.

Mas como continua caindo em prova... Vamos entender!

Cateter de Swan-Ganz ou de Artéria Pulmonar

Não é mais tão presente na nossa realidade, mas foi fundamental para o diagnóstico do paciente chocado. É por isso que cai em prova... A começa passando esse cateter em uma veia profunda, como a V. Jugular direita. Agora vamos ver como funciona a monitorização hemodinâmica e depois a oximétrica para entender melhor...



AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA

Átrio direito = VOLEMIA (PVC: 5mmHg)

Na hora que eu passar o cateter, a primeira estrutura que eu tenho de importância é o AD. E é justamente o AD que recebe todo o volume do retorno venoso. Então, esse AD nos dá informações sobre a volemia do paciente! A pressão que nós vamos identificar no AD é chamada de PVC (pressão venosa central), cujo valor fisiológico fica em torno de 5mmHg, Beleza... Qual é a informação que a gente tem que guardar aqui? A PVC é um parâmetro que me ajuda a avaliar a volemia do paciente! Está longe de ser um parâmetro perfeito, pois pode ser influenciada por insuficiência cardíaca, por exemplo, mas guarde para a prova que ela é um importante parâmetro de volemia!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Artéria pulmonar = PRESSÃO NA ARTÉRIA PULMONAR (PAP: 20mmHg)

Beleza... Quando eu continuo com o meu cateter e passo pelo AD, VD, chego na A. pulmonar. A informação que obtenho aqui é simples: é a pressão na própria artéria pulmonar. É uma pressão que fica em torno de 20mmHg.

Átrio esquerdo = CONGESTÃO PULMONAR (PCap ou PoAP: 12mmHg)

E não acaba na artéria pulmonar... Na ponta desse cateter existe um balonete. Eu venho com uma seringa e insuflo esse balonete. Depois de insuflado, vou caminhando com o cateter e esse balonete insuflado. Ah, mas não vai chegar uma hora que esse balonete pode bater e entupir algum vaso? Vai... E é justamente esse o objetivo! Mas isso acontece em um ramo bem distal, bem pequenininho do leito pulmonar e não vai acontecer nada grave... Quando isso acontece, existe um transdutor nesse balonete que detecta o sangue que bate nele de forma retrógrada. E de onde vem esse sangue? Do átrio esquerdo! Esse sangue que bate na ponta do balonete está vindo do AE! Então, nesse momento nós temos uma noção da pressão no AE e também da congestão pulmonar. Como é pressão no capilar, a gente guarda como PCap, ou então, como PoAP (pressão de oclusão da artéria pulmonar). O valor que a gente guarda é 12mmHg.

Débito cardíaco (DC): 5L/minuto.

Índice cardíaco (IC): 3-4L/minuto/m2

E através desse mesmo cateter, através de uma técnica específica, você consegue também quantificar o DC desse seu paciente, que deve ser de 5 litros/minuto. Só que quando falamos de 'hemodinâmica', o termo mais utilizado costuma ser o 'índice cardíaco', que quantifica o débito cardíaco de acordo com a superfície corpórea. O valor normal é de 3-4 litros/minuto/m2. Fica fácil de guardar... É 3-4-5. Indíce: 3-4. Débito: 5. Essa é a função cardíaca!

Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS): alto/baixo

E eu posso obter ainda o índice da resistência vascular sistêmica! Nunca apareceu pra gente o valor absoluto... Nem intensivista guarda isso. O que aparece em prova é 'alto' ou 'baixo' e é isso que eu tenho que guardar.

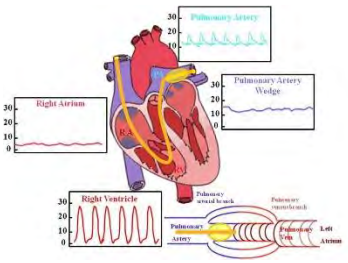
AVALIAÇÃO OXIMÉTRICA

Sangue Venoso Misto (SvO2 > 65%): depende do DC e da Hb!

Eu colho o sangue na porção que está aquele cateter no finalzinho da artéria pulmonar e avalio a saturação de O2... Isso é o que nós chamamos de sangue venoso misto. Sua saturação deve estar > 65%. Repare: esse sangue venoso misto é aquele sangue que está prestes a sofrer a troca gasosa. É o sangue mais 'sujo' que nós temos no organismo! É um sangue que já passou por todas as suas células! É um 'resumão' das nossas células. Então, se essas nossas células estão sendo bem perfundidas, a saturação de oxigênio nesse ponto deve estar em pelo menos 65%. Se eu colher esse sangue e essa saturação estiver mais baixa, sinal de que 'para trás' essas células estão sofrendo hipóxia! Essa é a ideia! E agora me diz... O que eu posso fazer para melhorar a saturação venosa? Como é que eu posso fazer para oxigenar melhor as células? Empurra mais sangue nelas e dá mais carreador para levar o oxigênio! É por isso que se eu quiser aumentar a saturação venosa, eu posso aumentar o DC ou a Hb! Guarde esse raciocínio... Vamos ver em sepse que para melhorar essa saturação posso fazer dobutamina para melhorar o DC e hemotransfusão para melhorar a Hb!

SE NÃO TIVER O CATETER DE SWAN-GANZ = usa como parâmetro o Sangue Venoso Central (SvcO2 > 70%)

Como é que eu vou avaliar o sangue venoso misto se eu não tiver o cateter de Swan-Ganz? Uma forma alternativa que nós temos é pegando o cateter venoso profundo comum e, depois de puncionar esse paciente e ter acesso a transição entre a V. Cava e o AD, a gente colhe esse sangue, que se chama de sangue venoso central. E como ele vem um pouquinho antes, um pouquinho mais proximal, o valor dele normal é um pouco maior: > 70%. Geralmente esse é o parâmetro mais utilizado na nossa prática.



ENTÃO...

- **Volemia:** PVC
- **A. Pulmonar**: PAP
- **Congestão:** PCap
- **Débito:** DC/IC
- **Oximetria:** SvO2

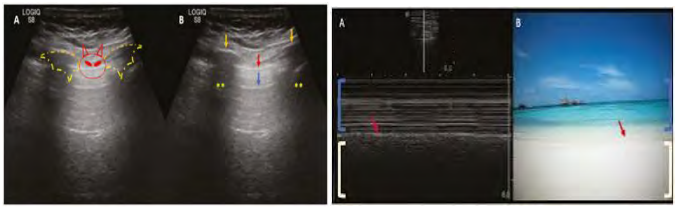
ALTERNATIVAS MAIS ATUAIS...

- **ECO, USG point-of-care, variação da pressão de pulso (DPP), PAM invasiva*...**

Como é que eu vou avaliar o débito de alguém sem o Swan-Ganz? Geralmente utilizamos o ecocardiograma... Sem esse cateter, também posso fazer provas para ver se esse paciente está hipovolêmico ou não... É a avaliação da pressão de pulso do paciente entre a inspiração e expiração. Se houver uma diferença grande é porque ainda cabe volume para esse paciente!

(*) USG Point-Of-Care (POCUS)

- Cardiovascular: pericárdio, VE, VD, veia cava inferior
- Pulmão: edema, pneumotórax, derrame...
  - Normal: sinal do morcego, linhas A, sinal da praia



  - Pneumotórax: perda do sliding/deslizamento, ponto pulmonar, código de barras ou estratosfera
  - Edema pulmonar: ≥ 3 linhas B

(*) PAM invasiva

Estima DC e IC através da análise do contorno de pulso com sistemas conhecidos como **PICCO, LIDCO e VIGILEO.**

- **PICCO:** calibração com a temperatura (termodiluição);
- **LIDCO:** calibração com o lítio;
- **VIGILEO:** calibração com dados demográficos/antropométricos.

Perfis Hemodinâmicos no Choque

Choque	PVC/PCap	DC	RVS
HIPODINÂMICO			
Cardiogênico	↑	↓	↑
	OBS: IAM VD = PVC (↑) e PCap (normal ou baixa)		
Hipovolêmico	↓	↓	↑
Obstrutivo	Tamponamento = cardiogênico		
	TEP = IAM de VD		
HIPERDINÂMICO			
Distributivo (séptico)	(↓- N)	↑	↓
Distributivo (especiais)	NEUROGÊNICO: bradicardia = volume, nora INSUF. SUPRARRENAL: hiperk, hipona = corticoide ANAFILAXIA: IgE = adrenalina (IM/IV)		

Para diferenciar cardiogênico e hipovolêmico... Olhar para as PRESSÕES! Se ↑ = cardiogênico. Se ↓ = hipovolêmico

Se nós estamos diante de um paciente chocado, o nosso grande divisor de águas é olhar para o débito dele. É assim que caracterizamos os dois grupos: choque hipodinâmico e hiperdinâmico. Vamos começar pelo hipodinâmico... Setinha para baixo nos dois principais, que são o cardiogênico e o hipovolêmico. Lembre que no obstrutivo, bomba, volume e arteríolas estão normais! Beleza... E não preciso gravar isso: se o DC está diminuído, a RVS está aumentada! São sempre contrários! E como vou diferenciar o cardiogênico do hipovolêmico? Repare... Se eu tenho problema na bomba, sinal de que o coração está ruim... Coração ruim é coração que se sobrecarrega... Se ele está sobrecarregado, as pressões se elevam! Aumenta PVC e aumenta PCap. No hipovolêmico, não há volume! Quem não tem volume não tem pressão! As pressões ficam baixas... Essa é a grande diferença!

CUIDADO!

IAM DE VD: PVC ↑ + PCAP normal/baixa!

Agora... Dentro do cardiogênico existe um tipo especial que eu queria marcar com vocês. É a situação em que existe uma insuficiência especificamente do ventrículo direito! Quando nós temos um infarto de VD, 'não altera nada para frente dele, mas sim para trás'. Quem sofre é VD, AD, jugular... Por isso, aqui ocorre aumento de PVC! Mas a PCap, que fica 'para frente', no capilar, fica normal... Nós só vamos ter aumento das pressões no lado direito! O lado esquerdo não tem nada a ver...

CUIDADO COM O CHOQUE OBSTRUTIVO!

Tamponamento = semelhante ao choque cardiogênico

TEP = semelhante ao IAM de VD

Vamos pensar nos choques obstrutivos sempre por exclusão! Mas vamos guardar o seguinte: existe o choque que obstrui as duas câmaras. Nessa situação, vai parecer que o paciente tem um choque cardiogênico. É o que ocorre no tamponamento cardíaco... Como diferenciar? Só pela hemodinâmica fica difícil... Você vai ter que ver pela história! História de pericardite, ECO com derrame pericárdico... Beleza! Da mesma forma, se eu tiver um paciente com TEP, só o lado direito vai ficar sobrecarregado... O lado esquerdo fica normal! Vai parecer muito com o IAM de VD! A hemodinâmica vai ser semelhante...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

PRINCIPAL CHOQUE HIPERDINÂMICO DISTRIBUTIVO: SEPSE!

Atenção = as pressões dependem da reposição volêmica!

-- Se já feita: normais

-- Se não feita: ↓

Vamos passar para o hiperdinâmico... Toda vez que encontrarmos um paciente chocado, mas com débito cardíaco elevado, extremidades mais quentes, mais vermelhas, vamos sempre pensar no choque distributivo do tipo séptico! Beleza... Já sabemos que o DC está alto e por consequência a RVS está diminuída. E as pressões no paciente séptico? Aqui, tudo depende do momento que você está avaliando ele... Se você acabou de receber esse paciente, ele está desidratado, sudoreico... Está com hipovolemia! Se eu já fiz volume, a volemia já foi restaurada... Então, essas pressões podem estar baixas em um momento inicial, ou normais depois que eu reponho volume.

CHOQUE NEUROGÊNICO

Hipotensão + bradicardia = perda do tônus simpático!

Vamos ver outros exemplos de choque distributivo (choques especiais). A gente pode ter aquele paciente que sofreu um trauma raquimedular e evolui para choque neurogênico... Qual a característica do choque neurogênico? Como o tônus simpático é perdido, além de não haver vasoconstrição, também não ocorre a contratilidade cardíaca! É o paciente que fica hipotenso, mas que fica bradicárdico... É contraditório! Não existe a compensação.

CHOQUE DA INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL

Hipercalemia + hiponatremia = perda da função mineralocorticoide!

A gente pode ter outra situação em que existe a insuficiência de um órgão que produz um hormônio fundamental para a função da noradrenalina, que é o corticoide! Se existe um paciente em que a noradrenalina não está funcionando, a gente pode fazer corticoide para ele! É o paciente com insuficiência suprarrenal... E qual é a dica? Na hora que a adrenal entra em falência, ela também perde a porção mineralocorticoide... Sem aldosterona, não joga potássio fora... Esse paciente tem distúrbios hidroeletrolíticos associados... Faz hipercalemia, hiponatremia... É choque e distúrbio hidroeletrolítico!

CHOQUE ANAFILÁTICO ADRENALINA + O2 + VOLUME

- ↑IgE = adrenalina IM ou IV!

- Posicionamento: SUPINA com PERNAS ELEVADAS

- O2 100% sob máscara 6-10L/m visando SatO2 92-96%

- Reposição volêmica com 1-2L SF0,9% na 1ª hora

- Não há evidência dos benefícios dos glicocorticoides

- Broncodilatador se não melhorar com adrenalina

- Glucagon (1-5mg IV por 5 min) se paciente betabloqueado.

E para completar... Esse é o paciente que tem uma exposição prévia a um determinado alérgeno e numa nova exposição ele acaba deflagrando muito rapidamente novos mediadores, que levam a vasodilatação e o paciente choca. Como é uma situação grave, relacionada a angioedema, edema de vias aéreas, nós precisamos fazer uma droga bem atuante para todo o sistema catecolaminérgico, que é a adrenalina. Deve ser feita por via IM ou IV.

- Os anti-histamínicos podem ser prescritos para manifestações cutâneas, como prurido e urticária, mas não têm ação sobre a obstrução respiratória e hipotensão.

Aplicar adrenalina IM no músculo vasto lateral na diluição de **1mg/ml** (**0,3-0,5mg/dose**), **repetindo a cada 5-15 minutos** conforme necessário. É importante reposição volêmica e suplementação de oxigênio também. **Se não houver resposta após 3-4 doses (anafilaxia refratária), tentar pela via IV** (geralmente feita com uma solução **de 1mcg/ml a uma taxa de 2-10 mcg/min ou 120-160 ml/h**, titulando de acordo com PA, FC e SatO2. E cuidado! Paciente usuário de betabloqueador pode ser resistente à ação da epinefrina. Nesses casos, administrar glucagon (1-5mg IV por 5 minutos).

ATENÇÃO!

Choque QUENTE = vasodilatação, extremidades quentes e tempo de enchimento capilar < 2 segundos.

Choque FRIO = vasoconstrição, extremidades frias e tempo de enchimento capilar > 2 segundos.

Tratamento Geral

Tenho que melhorar volume, bomba ou arteríola! Lembre que a pressão é dada por DC (volume + bomba) e RVS (arteríolas).

Visar os seguintes parâmetros:

- Diurese ≥ 0,5ml/kg/hora, SatO2 92-95%
- PAM ≥ 65mmHg, PoAP 15,18mmHg, IC > 2,2 L/min/m2
- Lactato em queda, HB > 7

1. REPOSIÇÃO VOLÊMICA: cristaloide (30ml/kg SF 0,9%)/coloide)

A prioridade é por cristaloide! Agora... Se o paciente estiver sobrecarregado de volume, com turgência, edema bilateral, pressões elevadas (PVC, PCap), não precisa! Nesses casos faço restrição de volume!

FLUIDO-RESPONSIVIDADE

- Consiste na melhora do DC em 15% após a reposição volêmica;
- Existem formas de estimar se o paciente responderá antes da reposição:

Elevação Passiva das Pernas (EPP) ou Leg Raising

- Consiste na ELEVAÇÃO DAS PERNAS A 45° DURANTE 1 MINUTO;
- Espera-se AUMENTO DO RETORNO VENOSO EM CERCA DE 300ML;
- Um AUMENTO MAIOR OU IGUAL A 10% NO DC é um bom preditor de resposta a infusão de volume (avaliado pela análise do contorno da curva de PA na PAM invasivam no ECO, Swan-Ganz ou doppler esofagiano).
- Depois podemos retornar o paciente a posição original para comprovar que os valores do DC voltaram àqueles do início.

Variação da Pressão de Pulso (VPP)

- A pressão de pulso (ou delta PP) consiste na DIFERENÇA ENTRE PAS E PAD. Sofre variação de acordo com o DC!
- Quanto maior o DC, maior a diferença entre as duas pressões!
- É uma variável utilizada em pacientes sob VM para predizer a resposta a volume.
- Com a ventilação com pressão positiva, temos durante a inspiração um aumento da pressão intratorácica, diminuição do retorno venoso e consequentemente do débito cardíaco, o que diminui a pressão de pulso de um batimento para o outro. Em pacientes com depleção volêmica esse fenômeno é exacerbado: a VPP acaba aumentando.
- Assim, QUANDO A VPP É MAIOR OU IGUAL A 13%, AINDA CABE VOLUME!
- CRITÉRIOS OBRIGATÓRIOS PARA AVALIAÇÃO: AUSÊNCIA DE ARRITMIA E PACIENTE EM VENTILAÇÃO MECÂNICA (!) COM VOLUME CORRENTE > 8ML/KG!

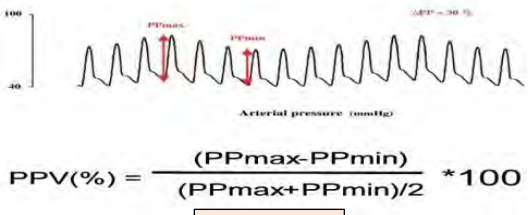
Variação do Volume Sistólico (VVS)

- Mesmo raciocínio da VPP! Também é um método utilizado em pacientes sob ventilação mecânica, em que se avalia a variação do VS ao longo do ciclo respiratório vista na PAM invasiva. Quando VVS ≥ 13%, cabe volume! Os critérios obrigatórios para aplicação são os mesmos da VPP!

Variação do Calibre da Veia Cava Inferior (VCI)

- Estratégia também usada em pacientes sob VM. A inspiração na VPP aumenta a pressão intratorácica, "espreme" o coração" e o sangue sobe para a VCI, que distende. VARIAÇÕES DE 12-18% SIGNIFICAM QUE AINDA CABE VOLUME. É o mesmo raciocínio da VPP e VVS.

Leg-Raising



VPP

2. TÔNUS ARTERIOLAR = DROGAS VASOPRESSORAS: nodradrenalina ou dopamina (> 10mcg/kg/minuto = dose 'alfa').

Pode ser que a gente faça a reposição volêmica e não haja resposta plena... Nesses casos, mexemos ou na bomba, ou na arteríola. Posso até mexer na bomba logo de cara, mas muitas vezes ela está preservada... E mesmo que ela esteja ruim, não vai adiantar nada eu fazer ela funcionar se não tiver sangue! Se as arteríolas estão todas dilatadas e o sangue está 'todo lá embaixo', na periferia, nem adianta o coração contrair mais, porque não está recebendo sangue nenhum... Por isso, antes de mexer na bomba, a gente tem que melhorar um pouco a pressão! Tem que contrair a periferia para chegar mais sangue no coração! Fazemos drogas vasopressoras! Noradrenalina, principalmente, e dopamina. Se fizer dopamina, que é mais arritmogênica, temos que usar dose alfa ('alfa = alta'), que é a dose vasoconstritora.

3. MELHORAR A BOMBA = INOTRÓPICOS: dobutamina/dopamina (3-10mcg Kg/minuto = dose 'beta')

Para fazer melhora da bomba, fazemos drogas inotrópicas. As principais opções que temos é a dobutamina, principalmente, e a dopamina. Se fizer dopamina, fazer a dose beta ('beta = baixa'), que é a dose inotrópica.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

VASOPRESSORES

Noradrenalina
- Receptores alfa-1-adrenérgicos: VASOCONSTRIÇÃO (mais importante)
- Receptores beta-1-adrenérgicos: efeito inotrópico (menos importante)
- Efeito cronotrópico é anulado pela bradicardia reflexa que ocorre em resposta ao aumento da PA, fazendo a FC se manter.

Dopamina
- Dose dependente!
- 1 – 3 mcg/kg/min: dopaminérgico (vasodilatação seletiva – pouco usada)
- 3 – 10 mcg/kg/min: beta-1-adrenérgico (INOTRÓPICO POSITIVO)
- > 10 mcg/kg/min: alfa-adrenérgico (VASOCONSTRIÇÃO)
- Inconveniente: RISCO DE TAQUIARRITMIAS!

Vasopressina
- Ação em receptores de arginina-vasopressina com AUMENTO DA RVS
- Uso clássico: 2ªlinha no choque séptico refratário a noradrenalina.
- Usar até no máximo 0,03 U/min (doses maiores estão relacionadas a isquemia coronariana e mesentérica)

INOTRÓPICOS

Dobutamina
- Predomínio do efeito beta-1-adrenérgico (INOTRÓPICO POSITIVO)
- Efeito beta-2-adrenérgico (VASODILATAÇÃO)
- Resultado: aumento do DC e diminuição da RVS
- Não usar isoladamente se PAS < 90
- Por agir em receptores beta, tem POUCO EFEITO EM PACIENTES BETABLOQUEADOS!

Milrinone
- Inibe fosfodiesterase 3 (INOTRÓPICO/melhora contratilidade cardíaca)
- Efeito VASODILATADOR DIRETO
- Opção quando se julga que o beta-bloqueio possa estar influenciando na hipoperfusão (não age em receptores beta! ALTERNATIVA A DOBUTAMINA NOS PACIENTES BETABLOQUEADOS!)
- NÃO USAR SE PAS < 90 MMHG

Levosimendan
- Aumenta a sensibilidade da proteína C ao cálcio (INOTRÓPICO/melhora contratilidade cardíaca)
- Também tem efeito VASODILATADOR DIRETO
- Opção quando se julga que o beta-bloqueio possa estar influenciando na hipoperfusão (mesmo esquema do levosimendan)
- NÃO USAR SE PAS < 90 MMHG

4. QUADROS REFRATÁRIOS: DEPENDE DA CAUSA... Se coração* = balão intra-aórtico; se sepse = tento corticoide...

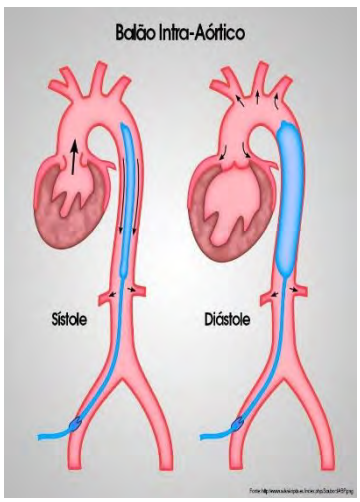
Se o paciente não responder com as aminas vasoativas que estou fazendo pra ele, está caracterizado o quadro refratário. Nesses casos, a conduta vai depender da causa, do problema de base... Se for o coração, posso colocar um dispositivo específico para fazê-lo trabalhar, como o balão intra-aórtico; se for sepse, posso tentar o corticoide...

(*) Choque cardiogênico refratário:

- **Principal causa de choque cardiogênico:** IAM c/disfunção de VE;
- **Casos graves e refratários a revascularização percutânea ou cirúrgica:** balão intra-aórtico, dispositivos circulatórios percutâneos (Impella e TndemHeart) e oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO).

Balão Intra-Aórtico

- Coloca um cateter na femoral que vai até a aorta torácica descendente. **INSUFLA NA DIÁSTOLE** (aumenta perfusão coronariana) e **DESINSUFLA NA SÍSTOLE** (diminui pós-carga).
- Estudos indicam que **O CHOQUE CARDIOGÊNICO REFRATÁRIO POR SI SÓ NÃO É INDICAÇÃO** e que **TEM QUE HAVER EM CONJUNTO COMPLICAÇÕES MECÂNICAS** como regurgitação mitral aguda (particularmente por ruptura de músculo papilar) ou ruptura de septo ventricular.



- **Contraindicações:** doença vascular periférica grave, insuficiência aórtica grave (irá piorar com a contrapulsão) e dissecção aórtica. Se arritmia, talvez não dê certo (tem que estar em sincronia com o ciclo cardíaco).

AJUSTES E FUNCIONAMENTO DO BIA

- A inflação e a deflação devem ser bem sincronizadas com o ciclo cardíaco, que é monitorado continuamente pelas curvas de ECG e de pressão arterial (PA).
- A inflação do BIA ocorre no início da diástole (nó dicrótico da curva de pressão arterial). Um "V" profundo deve ser observado no nó dicrótico da curva de pressão arterial quando o balão infla.
- Com a inflação do balão, a pressão diastólica aórtica aumenta e um segundo pico de pressão é observado (o chamado aumento diastólico, que é idealmente maior que a pressão sistólica).
- Para avaliar o funcionamento do BIA e otimizar o sincronismo preciso, é necessário observar o traçado da curva de pressão arterial e conhecer seus efeitos hemodinâmicos.
- O BIA normofuncionante resultará em redução da pressão sistólica assistida redução da pressão diastólica final assistida e o pico do aumento diastólico será maior que a pressão sistólica não assistida, como se pode observar no gráfico a seguir.

Dispositivos Percutâneos

- **NÃO EXIGEM SINCRONIA COM O CICLO CARDÍACO**, uma vez que compreendem a **ADIÇÃO DE UMA BOMBA PARA OTIMIZAR A CIRCULAÇÃO DO SANGUE**. Em comparação com o BIA, trazem melhora mais significativa nos parâmetros hemodinâmicos, mas não tem evidência de benefício em desfechos clínicos.
- **O TEMPO DE PERMANÊNCIA É TEMPORÁRIO** (5-30 dias).

ECMO

- O sangue é drenado do leito venoso pela canulação de uma veia de grande calibre para uma bomba centrífuga, que o impulsiona para o oxigenador. Em seguida o sangue é devolvido ao leito vascular.
- É um **SUPORTE MECÂNICO TEMPORÁRIO** (1-30 dias) para **PACIENTES COM POTENCIAL RECUPERAÇÃO FUNCIONAL OU COMO PONTE PARA OUTRA ESTRATÉGIA**, como transplante.
- **Única contraindicação:** condição preexistente que seja incompatível com a recuperação do paciente, como malignidade em fase terminal.

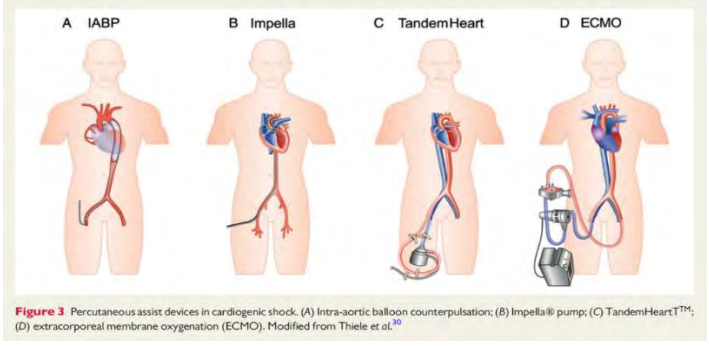


Figure 3 Percutaneous assist devices in cardiogenic shock. (A) Intra-aortic balloon counterpulsation; (B) Impella® pump; (C) TandemHeart™; (D) extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Modified from Thiele et al.[30]

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

5. SEPSE

Introdução

- Resposta imune inadequada à **INFECÇÃO** que leva à **DISFUNÇÃO ORGÂNICA** (produtos bacterianos → mediadores inflamatórios [TNF-alfa, IL-1, IL-6] → inflamação + vasodilatação + trombose + disfunção celular → disfunção de órgão)

Epidemiologia

- Principais focos: **PULMÃO, ABDOME E TRATO URINÁRIO**.
- Bactérias gram-negativas e gram-positiva correspondem a 70% dos casos. Ultimamente, as **GRAM-POSITIVAS TEM LIDERADO.**
- Mortalidade: 26% em 14 dias e 42% nos primeiros 28 dias.
- Pseudomonas e candida estão associadas a maior mortalidade.

Disfunções Orgânicas

Teoricamente qualquer órgão pode ser afetado, mas as alterações mais relevantes ocorrem na função miocárdica, vasculatura periférica e troca gasosa pulmonar.

Coração

- **Fase quente: ↑DC | Fase fria: ↓DC**

A sepse começa com a fase quente, por causa da vasodilatação e aumento do débito. Mas conforme o processo caminha e vai ocorrendo disfunção orgânica importante, inclusive com disfunção miocárdica, o débito vai caindo, fazendo a sepse se assemelhar bastante com um choque cardiogênico. Começa com um choque hiperdinâmico, mas termina como um hipodinâmico!

Vasculatura Periférica

- O que marca aqui é a **VASODILATAÇÃO PERIFÉRICA**! O óxido nítrico é o grande responsável. Há perda da homeostase na regulação do fluxo sanguíneo, gerando **REDUÇÃO DA RVS**, hipóxia (**REDUÇÃO DA OFERTA E CONSUMO DE O2**) e consequente **ACIDOSE METABÓLICA.**

Pulmão

- Hipoxemia, aumento da resistência vascular local, culminando em **EDEMA INTERSTICIAL** e **HIPERTENSÃO PULMONAR,**
- Atenção: diferente da resistência vascular sistêmica, que diminui, aqui há aumento da resistência vascular pulmonar!

Exames Complementares (Considerações)

Laboratório

- **AUMENTO DE BTF, FA OU TRANSAMINASES** não indicam origem hepática da infecção, mas podem ocorrer por hepatite transinfecciosa.
- **AUMENTO DE PCR, PROCALCITONINA, TREM-1** (receptor solúvel de ativação expresso em células mieloides).
- Pode haver **HIPERGLICEMIA OU HIPOGLICEMIA.**
- **LACTATO** acima de 1mmol/L já indica hipoperfusão. Se > 4, há hiperlactatemia significativa.

Microbiologia

- **HEMOCULTURAS:** ao menos 2 amostras, com aproximadamente 20-30ml. Coletar antes do início do ATB, mas não atrasar significativamente (> 45 minutos) o início do ATB. Uma amostra por via percutânea (punção periférica) e outra pelo acesso vascular (com exceção dos acessos recentes < 48 horas). Os frascos devem ser incubados para pesquisa de anaeróbios e aeróbios. A positividade é baixa (alguns estudos demonstram apenas 8,1%).
- Outras culturas devem ser solicitadas de acordo com cada caso.
- Se suspeita de cândida ou aspergillus, pedir pesquisa de 1,3-betaglucan, galactomanana (polissacarídeos da parede fúngica), bem como anticorpos anti-mannan. Esses são os marcadores mais precoces, uma vez que a confirmação de infecções fúngicas é difícil e demorada.

Radiologia

- **RX DE TÓRAX** é essencial e pode evidenciar **SDRA.**

Avaliação

→ **SIRS (≥ 2 CRITÉRIOS):**

- Temperatura > 38ºC ou < 36ºC
- Taquicardia (FC > 90)
- Taquipneia (FR > 20 ou pCO_2 < 32)
- Leucócitos (> 12.000, < 4.000, > 10% de células jovens)

→ **SEPSE GRAVE**: sepse + disfunção de órgão

→ **CHOQUE SÉPTICO**: não responsivo a volume

Nova Atualização

→ **Escore SOFA (≥ 2 critérios).**

Parâmetros avaliados:

- ✓ **S** (sangue) → plaquetas
- ✓ **O** (oxigênio) → PaO_2, FiO_2
- ✓ **F** (fígado) → bilirrubina
- ✓ **A** (alerta) → Glasgow
- ✓ **A** (arterial) → PAM
- ✓ **A** (anúria) → creatinina, débito urinário

PERCEBA QUE NÃO TEM LACTATO!

Infecção com normotensão + elevação de lactato, sem outros comemorativos = "INFECÇÃO SEM SEPSE".

	ESCORE	0	1	2	3	4
SOFA	PaO_2 / FiO_2	≥400	<400	<300	<200 com suporte ventilatório	<100 com suporte ventilatório
	Plaquetas (10^3)	≥150	<150	<100	<50	<20
	Bilirrubina	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥12
	Cardiovascular	PAM ≥70	PAM <70	Dopamina <5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina (5,1-15) ou adrenalina ≤0,1 ou nora-drenalina ≤0,1	Dopamina >15 ou adrenalina >0,1 ou nora-drenalina >0,1
	Glasgow	15	14-13	12-10	9-6	<6
	Creatinina ou Débito urinário (mL/dia)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 ou DU <500	>5 ou DU <200

Analisando os escore do escore SOFA, é fácil perceber que, para o diagnóstico de sepse, são necessários exames complementares, muitas vezes indisponíveis no atendimento inicial... E como proceder nesses casos? Utilizando o QUICK SOFA que, embora não formalize o diagnóstico de sepse, identifica, dentro os pacientes infectados, aqueles com pior prognóstico!

→ **Quick SOFA (≥ 2 critérios).**

Parâmetros avaliados:

FR > 22 + **PAs** < 100 + **Alt. mental**

SENSO CRÍTICO! BAIXA ESPECIFIDADE E SENSIBILIDADE! FORA DO AMBIENTE INTENSIVO!

"Podemos fazer uma avaliação à beira do leito. Funciona como uma triagem."

De acordo com essas atualizações, NÃO EXISTE MAIS O CONCEITO DE SEPSE GRAVE E SIRS!

ATENÇÃO A ESSA RECOMENDAÇÃO DO SURVIVING SEPSIS 2021

O qSOFA, composto por Glasgow < 15, frequência respiratória ≥ 22 ipm e pressão sistólica ≤ 100 mmHg, faz parte do algoritmo diagnóstico do SEPSIS-3 e tem baixa sensibilidade. É utilizado como preditor de pior desfecho.

Um qSOFA positivo (quando dois dos três itens estão presentes) não significa automaticamente que seu paciente tenha sepse, mas sim que aquele paciente específico terá um pior prognóstico quando comparado a outro com qSOFA menor. Não existe evidência suficiente para o mesmo ser utilizado como rastreio. Nem mesmo a SIRS (síndrome da resposta inflamatória sistêmica).

O que é novo?

Não se recomenda a utilização do qSOFA (comparado à SIRS, NEWS ou MEWS) como uma ferramenta de rastreio para sepse ou choque séptico.

Recomendação forte, evidência de moderada qualidade

→ **Escore NEWS ≥ 7.** **ATUALMENTE PREFERÍVEL AO Q-SOFA PARA RASTREAMENTO!**

National Early Warning Score 2 (NEWS 2) – versão brasileira

Parâmetros Fisiológicos	Pontuação 3	2	1	0	1	2	3
Frequência respiratória (por minuto)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
Sp02 % - Escala 1	≤91	92-93	94-95	≥96			
Sp02 % - Escala 2	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥93 em ar ambiente	93-94 com oxigênio	95-96 com oxigênio	≥97 com oxigênio
Ar ambiente ou oxigênio?		Oxigênio		Ar Ambiente			
Pressão arterial sistólica(mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Pulso (por minuto)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Consciência				Alerta			Confusão aguda Resposta a voz ou dor Irresponsivo
Temperatura (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	

PERCEBA QUE É O Q-SOFA +

- ✓ **SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO**
- ✓ **TEMPERATURA**
- ✓ **FREQUÊNCIA CARDÍACA**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **CHOQUE SÉPTICO:**

- **Após reposição de volume:** ainda precisa de vasopressor para manter PAM ≥ 65 + lactato > 2

A ideia é a mesma... Apenas refinaram os conceitos. Continua sendo o paciente que não responde à volume, mas agora com critérios bem estabelecidos: necessidade de vasopressor para manter PAM maior ou igual a 65 e lactato maior que 2.

Tratamento

PACOTE DE 1 HORA

- Medir nível de lactato. Medir novamente se lactato inicial maior que 2 mmol/L
- Obter hemoculturas antes de iniciar antibióticos
- Iniciar antibióticos de amplo espectro
- Ressuscitação volêmica com 30 ml/Kg de cristaloide para hipotensão ou lactato > 4 mmol/L
- Iniciar vasopressores se paciente hipotenso durante ou após ressuscitação volêmica para manter PAM > 65 mmHg

NÃO ESQUECE!

Se SvCO2 < 70% = avaliar DOBUTAMINA ou TRANSFUSÃO se hB < 7.

Então...

- **Medida inicial: volume (30ml/kg) dentro das primeiras 3 horas!**

Cuidado para não encharcar o doente! É sugerido o uso de albumina em adição aos cristaloides para os pacientes que requerem grandes quantidades de fluidos.

→ **Se valor inicial do lactato > 2, repetir sua dosagem em 2-4h.**

Alguns textos almejam um clearance de lactato > 10% (!!!) após medidas.

→ **Se PAM < 65, oligúria (não respondeu): noradrenalina**

→ **Se refratário (ainda não respondeu): hidrocortisona (50mg 6/6h)**

✓ **Se $SVcO_2$ ↓ (< 70%): transfusão (se Hb ≤ 7) ou dobutamina**

Lembre que para melhorar a SV eu tenho que melhorar DC e hemoglobina! Se a hipoperfusão tiver sido resolvida com volume/nora/dobuta, transfundir hemácias somente se Hb < 7, visando manter entre 7-9g/dl. Plasma ou plaquetas somente com suas indicações já rotineiras.

MUITA ATENÇÃO AQUI!

NÃO ESPERE A RESPOSTA DA REPOSIÇÃO VOLÊMICA POR 3 HORAS! Se o paciente não responder em 30-45 minutos, a falência circulatória já está caracterizada! **VOCÊ JÁ DEVE INICIAR O VASOPRESSOR!**

E QUAL VASOPRESSOR INICIAR?

A droga de escolha inicial é a **NORADRENALINA** (dose inicial de 0,01mcg/kg/min). **Se não houver resposta**, **associar primeiramente a VASOPRESSINA** (0,03U/min). **Adrenalina** também pode ser uma opção.

A **DOPAMINA** só deve ser utilizada em pacientes com baixo risco de taquiarritmias ou bradicárdicos.

A **FENILEFRINA** não deve ser usada, exceto quando a noradrenalina estiver associada a arritmias graves; o débito cardíaco é sabidamente alto, mas a pressão está persistentemente baixa; e como terapia de resgate quando a combinação vasopressor/inotrópico e baixa dose de vasopressina não obtiver sucesso.

Os **AGENTES INOTRÓPICOS** são administrados para pacientes que mostrem evidência de hipoperfusão persistente, apesar da reposição volêmica adequada e do uso de vasopressores. **ISSO PODERIA SER INDICADO POR BAIXA SVCO2** – isto é, abaixo de 70% - pressões de enchimento cardíaco elevadas e baixo débito cardíaco. A droga de escolha é a **DOBUTAMINA** (2,5-20mcg/kg/min). E atenção: não se deve utilizar a droga para aumentar o índice cardíaco para níveis acima do normal.

MUITO IMPORTANTE DE NOVO!

O que podemos fazer quando a SvO2 não atinge o seu valor ideal (≥ 70%) mesmo após ressuscitação inicial com volume e vasopressores?

✓ Transfundir **CONCENTRADO DE HEMÁCIAS** quando **HEMOGLOBINA < 7**

✓ Iniciar infusão de **DOBUTAMINA** (máximo de 20mcg/kg/min)

(*) Hemocultura + Antibiótico

✓ Na 1ª hora se indícios claros de foco infeccioso

✓ **EM ATÉ 3 HORAS**, se menor probabilidade de sepse ou ausência de choque

- Se houver indícios claros, iniciar imediatamente **APÓS A COLETA DE CULTURAS E DENTRO DA PRIMEIRA HORA APÓS O RECONHECIMENTO DA SEPSE**. Iniciar com grande espectro, mas modificar assim que sair o resultado das culturas. A recomendação é que a terapêutica combinada não seja administrada por mais de 3-5 dias. Geralmente **7-10 dias** de tratamento são suficientes, mas tempos mais longos podem ser necessários de acordo com a evolução. É reconhecido o uso da **PROCALCITONINA** para avaliar redução do tempo de ATB.

(*) CONCEITO DE "CONTROLE DO FOCO"

- Consiste na **LOCALIZAÇÃO DO FOCO INFECCIOSO E INTERVENÇÃO DENTRO DE 12 HORAS.** Não esquece isso! (ex: abscesso e drenagem percutânea | diverticulite aguda e laparotomia).

(*) HEMODERIVADOS

- Se a hipoperfusão tiver sido resolvida com a infusão de líquidos e de dobutamina, e na ausência de situações extenuantes como isquemia miocárdica, hipoxemia grave e hemorragia aguda, **A RECOMENDAÇÃO É TRANSFUNDIR CONCENTRADOS DE HEMÁCIAS APENAS QUANDO HEMOGLOBINA ≤ 7 COM O OBJETIVO DE MANTER EM 7-9G/DL.** Aliás, a tendência dos serviços atualmente é de serem cada vez mais conservadores em relação às hemotransfusões. A EPO não deve ser utilizada de rotina para tratamento de anemia durante a sepse grave, exceto quando existem outras causas, como DRC.
- A infusão de **PLASMA** está indicada apenas nos distúrbios da coagulação associados a sangramentos.
- As **PLAQUETAS** só deverão ser administradas profilaticamente quando seus valores ficarem abaixo de 10k ou 20k (se risco elevado de sangramento).

(*) CORTICOIDES

- Utilizar apenas nos adultos com **CHOQUE SÉPTICO CUJA PA NÃO RESPONDA À RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA E AOS VASOPRESSORES.** A escolha é pela **HIDROCORTISONA IV** 200mg/dia (50mg 6/6h). **NÃO EXISTE CONSENSO SOBRE A DURAÇÃO**, mas geralmente é usada por 5-7 dias. A suspensão é realizada de acordo com a resposta clínica.

(*) OUTRAS MEDIDAS:

- **GLICEMIA:** manter entre **140 – 180** (estudo NICE-SUGAR). Monitorizar a glicose a cada 1-2h durante infusão venosa de insulina até que se mantenha estável e, a partir de então, a cada 4h.
- **BICARBONATO** somente se **pH ≤ 7,15 (algumas referências indicam a administração mais precoce e toleram valores um pouco mais altos – avaliar caso a caso).** Acima disso pode causar aumento do lactato e da Pco2, sobrecarga hidrossalina e redução do cálcio ionizado.
- **PROFILAXIA DE TVP:** preferência pela HBPM. Se clearance de cretinina < 30, usar dalteparina ou outra heparina de menor metabolização renal ou HNF. Nos quadros mais graves, associar aos métodos mecânicos (meias de compressão).
- **PROFILAXIA DE ÚLCERA DE ESTRESSE:** deve ser fornecida em pacientes com sepse grave e fatores de risco para sangramento. Na ausência de fatores de risco, não deve ser utilizada. Usar IBP (preferência) ou bloqueadores H2.
- **SEDAÇÃO** intermitente ou contínua com interrupções diárias é alternativa.
- Evitar ao máximo uso de bloqueadores neuromusculares. Um curso rápido (< 48 horas) pode ser utilizado em pacientes com SDRA precoce relacionada a sepse e PaO2/FiO2 muito baixa.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. NEUROINTENSIVISMO

1.1. ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA

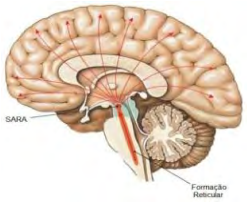
Consciência é a capacidade do indivíduo de conhecer a si próprio e o ambiente que o cerca. Existe **NÍVEL** de consciência, que representa o estado de alerta; e o **CONTEÚDO** da consciência, que representa as funções cognitivas. Vamos nos ater ao nível! O extremo do rebaixamento do nível de consciência é o COMA!

Causas

Avaliando o COMA...

É O EXTREMO DO ↓CONSCIÊNCIA!

→ Lesão ou disfunção em:



A diminuição do nível de consciência depende de 3 possibilidades: disfunção ou lesão da FRAA, disfunção ou lesão difusa do córtex cerebral (bilateral), ou por ambas as anteriores.

- **Formação reticular ativadora ascendente no TE** ("interruptor")
- **Córtex** (lesão ou disfunção DIFUSA = "lâmpadas")

Não pode ser o apagamento de somente uma lâmpada! Tem que ser o 'apagão' de TODAS! Se só uma apagar, as outras vão manter o nível de consciência do paciente. Paciente só evolui para coma se a lesão for bilateral ou unilateral com grande efeito compressivo. Lesões corticais restritas provocam alterações somente no conteúdo, mas não no nível de consciência.

→ Causas:

- **Tóxica/metabólica** (drogas sedativas, hipoglicemia, uremia)

Normalmente são condições mais benignas, reversíveis...

- **Estrutural** (tumor, AVE, hemorragia, mielinólise pontina...)

Pela compressão de áreas nobres, o paciente evolui com o coma!

Obs 1: se for causa estrutural, haverá DÉFICIT FOCAL/REFLEXOS DE TRONCO ALTERADOS.

Se lá no choque o grande divisor de águas era o DC para saber se era hipo ou hiperdinâmico, aqui é fundamental saber se o ↓consciência é decorrente de uma causa tóxica/metabólica ou estrutural! Se for tóxica, beleza, é reversível! Se for estrutural, opa, preciso de exame de imagem, avaliação na neurocirurgia... Como a gente faz isso? Pelo exame neurológico! Se eu avalio os membros, por exemplo, e a força deles está assimétrica, isso é sinal de lesão focal! Sinal de que UM grupo de neurônios foi acometido! Nas causas tóxicas, TODOS são... O mesmo vale para os reflexos de tronco, que dependem especificamente de UMA via anatômica! Exemplo clássico: reflexo fotomotor. Está alterado nas doenças estruturais e preservado nas causas tóxicas/metabólicas.

Obs 2: Cuidado! Hipoglicemia (alteração metabólica) pode cursar com déficit focal! Medindo a glicemia fica tranquilo diferenciar...

Avaliação Neurológica

É pautada em 4 pontos fundamentais: nível de consciência, reflexos de tronco, resposta motora e ritmo respiratório.

Nível de Consciência

- Escala de Coma de **GLASGOW,** escala de **JOUVET** (+ usada em crianças) ou escala de **FOUR** (não existe valor de corte definitivo).

ABERTURA OCULAR	Espontâneo	4
	Ao comando verbal	3
	Pressão de abertura dos olhos	2
	Nenhuma	1
	NT	NT
RESPOSTA VERBAL	Orientado e conversando	5
	Desorientado	4
	Palavras	3
	Sons	2
	Nenhuma	1
	NT	NT
RESPOSTA MOTORA	Ao comando	6
	Localiza dor	5
	Flexão normal	4
	Flexão anormal	3
	Extensão	2
	Nenhuma	1
	NT	NT

Glasgow

Olhos
E4 = Olhos abertos, seguimento de alvo ou piscamento sob comando
E3 = Olhos abertos, mas não seguem alvo
E2 = Olhos fechados, mas abrem a estímulos verbais altos
E1 = Olhos abrem com comandos dolorosos
E0 = Olhos fechados mesmo com dor

Resposta motora
M4 = Positivo, punho e paz e amor!
M3 = Localiza dor
M2 = Resposta flexora a dor
M1 = Resposta extensora a dor
M0 = Sem resposta a dor ou estado de mal mioclônico

Reflexos de tronco
B4 = Reflexo pupilar e corneano presentes
B3 = Uma pupila midriática e arreativa
B2 = Pupila ou reflexo corneano ausente
B1 = Pupila e reflexo corneano ausente
B0 = Ausência de reflexo pupilar, corneano e de tosse

Padrão respiratório
R4 = Extubado, respiração regular
R3 = Extubado, respiração de Cheyne-Stokes
R2 = Extubado, respiração irregular
R1 = Respira além da freqüência do ventilador
R0 = Respira sob controle do ventilador ou apneia

Mayo Clinic Proceedings, 84(8), 6

FOUR

Reflexos de Tronco

(1) AVALIAÇÃO DAS PUPILAS

COMA é sinônimo de avaliação pupilar! Tem que avaliar!

SIMPÁTICO

- Hipotálamo → tronco (mesencéfalo, ponte e bulbo) e medula → cadeia simpática cervical → **MIDRÍASE**

PARASSIMPÁTICO

- Mesencéfalo (posterior) → III par (oculomotor) → **MIOSE**

Midríase e miose podem estar presentes em intoxicações exógenas! Distúrbios metabólicos E estruturais podem causar! Mas qual a diferença? Normalmente as condições tóxicas/metabólicas não alteram reflexo de tronco! E qual o reflexo mais importante da pupila? O reflexo fotomotor!

REFLEXO FOTOMOTOR

Existe o reflexo fotomotor direto (o olho que você joga a luz responde) e o consensual (o olho contralateral também responde).

- Luz no olho → II par (óptico) → mesencéfalo (posterior) → III par (oculomotor) → **MIOSE BILATERAL**

Se você joga a luz no olho E e o D não reage, há lesão no III par D (o óptico levou o estímulo, mas o oculomotor não trouxe de volta). Se jogar a luz e nenhum responder, o estímulo não chegou, sinal de que há lesão de II par (óptico) no olho que você jogou a luz."

Então...

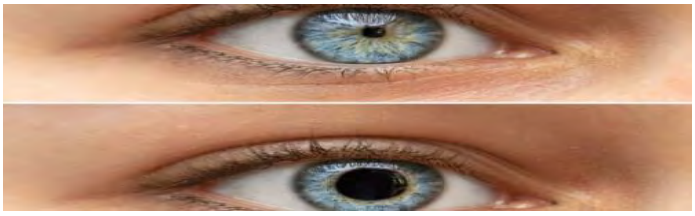
Lesão de simpático = MIOSE;

Lesão de parassimpático = MIDRÍASE;

Lesão de simpático e parassimpático = MÉDIO-FIXA.

Resumindo...

- **Lesão nas vias usuais:** alteram o reflexo fotomotor, mas não alteram a simetria.
- **Lesão no Diencéfalo (tálamo, hipotálamo, epitálamo e subtálamo):** Miose fotorreagente (lesão simpático).
- **Lesão difusa do Mesencéfalo:** pupila médio-fixa (lesão simpático e parassimpático)
- **Lesão do Mesencéfalo posterior**: midríase fixa (lesão parassimpático)
- **Lesão da Ponte:** Puntiforme (lesão simpático e "irrita" parassimpático, mas, atenção, o reflexo fotomotor está presente apesar de ser de difícil avaliação)
- **Lesão do III par (hérnia de uncus):** midríase fixa unilateral (lesão parassimpático)
- **Causas metabólicas:** midríase (simpaticomiméticos, anticolinérgicos, alucinógenos, serotoninérgicos, ADT) ou miose (opioides, sedativos/hipnóticos, colinérgicos)



(2) REFLEXO CORNEOPALPEBRAL

- Córnea → **V par (trigêmeo)** → ponte → **VII par (facial)** → pisca (bilateral). **Se lesão na ponte:** paciente não pisca.

É um reflexo que avalia a integridade da PONTE. A córnea é tocada com uma gaze estéril, que ativa o V par, provocando o fechamento palpebral reflexo através da ativação do VII par. Está abolido no caso de compressão pontina extensa e na lesão de V ou VII par.

(3) REFLEXO OCULOCEFÁLICO

- Labirinto → **VIII par (vestíbulo-coclear)** → Tronco → **III, IV e VI pares (oculomotor, troclear e abducente)** → olho na direção oposta da cabeça. **Se lesão no tronco (ponte/mesencéfalo):** olho não acompanha a cabeça (não mexe).

Avalia a integridade da ponte e do mesencéfalo. Resposta normal: olhos desviam para o lado contrário da rotação cabeça.

REFLEXO OCULOVESTIBULAR:

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

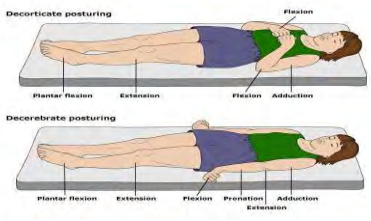
- Tímpano → **VIII par (vestíbulo-coclear)** → Tronco → **III, IV e VI pares (oculomotor, troclear e abducente)** → olho na direção oposta do estímulo gelado. **Se lesão em tronco (ponte/mesencéfalo):** olho não mexe. **Se paciente em coma, mas com tronco íntegro:** olho mexe para o lado de onde foi injetado água.

Melhor para pacientes politraumatizados quando comparado ao reflexo oculocefálico. Avalia a integridade de ponte e mesencéfalo. Para ser ativado é injetado 20ml de água gelada no ouvido. Resposta normal: olho se desvia para o lado contrário ao que foi injetado a água.

Resposta Motora

É importante avaliar o tônus, os reflexos e os movimentos espontâneos.

- **Rigidez bilateral:** pensar em síndrome neuroléptica maligna, hipertermia maligna e até coma hepático.
- **Mioclonia e tremores:** sugerem patologia metabólica.
- **Flacidez + ausência de resp motora:** lesão em ponte ou bulbo.
- **Decorticação:** adução de MMSSS + flexão de cotovelos, punhos e dedos + extensão de MMII. Indica lesão cortical, subcortical e até mesencefálica (só até a altura do núcleo rubro).



- **Descerebração:** extensão e pronação MMSS + extensão MMII. Indica lesão mesencefálica (abaixo do núcleo rubro).

Ritmo Respiratório

CHEYNE STOKES

- Hiperpneia alternando com apneia.
- Causada por coma metabólico, biemisférica e compressão diencefálica.
- Ritmo de bom prognóstico no paciente comatoso.

HIPERVENTILAÇÃO CENTRAL

- Hiperpneia constante (diagnóstico diferencial com acidose metabólica, pneumonia e TEP).
- Geralmente causada por compressão ou lesão mesencefálica.

RESPIRAÇÃO APNÊUSTICA/KUSSMAUL

- Pausa no final da inspiração.
- Geralmente causada por lesão na ponte.
- Mau prognóstico no paciente comatoso,

ATÁXICA DE BIOT

- Arritmia respiratória do tipo irregular e insuficiente,
- Geralmente lesão bulbar extensa.
- Péssimo prognóstico no paciente comatoso,

Conduta

- **TC DE CRÂNIO É MANDATÓRIA.** Outros exames, se causa incerta e de acordo com a suspeita diagnóstica (ex: LCR na meningite). O tratamento é de suporte e voltado para a causa.

Saiba Mais (Não são pacientes comatosos!)

- **SÍNDROME DO ENCARCERAMENTO**: lesão focal na base da ponte por oclusão embólica de artéria basilar. O paciente não se mexe, mas a consciência e os movimentos oculares verticais estão preservados.
- **MUTISMO ACINÉTICO:** lesão pré-frontal ou em áreas pré-motoras que iniciam o movimento. O paciente não inicia movimentos, não obedece comandos, mas mexe os olhos. Pode haver consciência se a etiologia for vascular.

1.2. MORTE ENCEFÁLICA

Critérios Diagnósticos

- **LESÃO ENCEFÁLICA CONHECIDA E IRREVERSÍVEL;**
- **AUSÊNCIA DE FATORES TRATÁVEIS QUE POSSAM CONFUNDIR O DIAGNÓSTICO** (ex: distúrbio endócrino, hidroeletrolítico, acidobásico, intoxicação exógena, hipotermia, fármacos com ação depressora do SNC [sempre desligar sedação!] e bloqueadores neuromusculares).
- **TRATAMENTO E OBSERVAÇÃO EM AMBIENTE HOSPITALAR POR, NO MÍNIMO, 6 HORAS** (atenção! Quando a causa primária for encefalopatia hipóxico-isquêmica, esse período deve ser no mínimo de 24 horas!)
- **T > 35ºC, SatO2 > 94% e PAS > 100 mmHg ou PAM > 65 mmHg**

Observações

- Deve ser registrado em prontuário um Termo de Declaração de Morte Encefálica.
- Os médicos que realizam o protocolo são escolhidos pela direção técnica do hospital e **NÃO PODEM PARTICIPAR DA EQUIPE DE REMOÇÃO E TRANSPLANTE.**
- **NÃO EXISTE CRONOLOGIA CERTA** para o estabelecimento de ME (ex: coma > reflexos ausentes > exame). A ordem pode se inverter!

Procedimentos Obrigatórios

- **DOIS EXAMES CLÍNICOS QUE PERCEBAM COMA NÃO PERCEPTIVO* E AUSÊNCIA DE REFLEXOS DE TRONCO.**

-- Coma não perceptivo: **PODE HAVER REFLEXO TENDINOSO PROFUNDO,** movimento de membros, atitude em opistótono ou flexão de tronco, adução/elevação de ombros, sudorese, rubor ou taquicardia, mas isso indica apenas **PERSISTÊNCIA DE ATIVIDADE MEDULAR e NÃO INVALIDA a determinação de ME.**

-- Reflexos de tronco: fotomotor, corneopalpebral, oculocefálico, vestibulococlear, tosse. Atenção! Se o paciente tiver alguma alteração morfológica, orgânica, congênita que impossibilitem a avaliação BILATERAL dos reflexos, **PODE FAZER EM UM OLHO SÓ SEM PROBLEMAS**, mas tem que registrar em prontuário!

-- Serão realizados 2 exames, cada um com um médico diferente, sendo que um deles deve ser obrigatoriamente especialista em uma das áreas: **MEDICINA INTENSIVA, MEDICINA INTENSIVA PEDIÁTRICA, NEUROLOGIA, NEUROLOGIA PEDIÁTRICA, NEUROCIRURGIA ou MEDICINA DE EMERGÊNCIA**. Se não tiver nenhum deles, pode ser feita por um **MÉDICO CAPACITADO** (mínimo de 1 ano de experiência no atendimento de pacientes em coma e que tenham acompanhado ou realizado pelo menos 10 protocolos de ME.

-- Na repetição do exame clínico por outro médico, a mesma técnica deve ser utilizada, mas **NÃO PRECISA REPETIR O TESTE DE APNEIA** caso já tenha sido positivo no primeiro exame.

-- O **INTERVALO MÍNIMO** de tempo entre os exames depende da idade:

- ✓ 7 dias a 2 meses incompletos: 24 horas
- ✓ 2 meses a 2 anos incompletos: 12 horas
- ✓ Acima de 2 anos: 1 hora

- **TESTE DA APNEIA POSITIVO.**

-- Deve ser feito uma **ÚNICA** vez. Deve comprovar **A AUSÊNCIA DE MOVIMENTOS RESPIRATÓRIOS NA PRESENÇA DE PACO2 > 55.** Etapas: (1) Ventilar com FiO2 de 100% por no mínimo 10 minutos para atingir PaO2 ≥ 200 e PaCO2 entre 35-45; (2) Coleta gasometria; (3) Desconecta do ventilador e coloca fluxo contínuo de O2 por cateter/tubo T/CPAP; (4) Observa por 10 minutos pra ver se tem movimento respiratório; (5) Coleta nova gasometria; (6) Reconecta no ventilador. O teste é positivo quando a PaCO2 final é > 55, sem movimentos respiratórios durante o teste. Se durante o teste houver hipotensão, hipoxemia significativa ou arritmia cardíaca, coletar gasometria independente do tempo e interromper o teste - se a PaCO2 final for menor que 56, repetir o teste após estabilidade hemodinâmica. Se PaCO2 menor que 56, mas sem movimentos respiratórios, o teste é inconclusivo. Se tiver qualquer movimento respiratório, independente de PaCO2, é NEGATIVO!

- **AUSÊNCIA DE PERFUSÃO SANGUÍNEA OU DE ATIVIDADE ELÉTRICA OU ATIVIDADE METABÓLICA ENCEFÁLICA.**

-- Os principais exames são angiografia cerebral, EEG, doppler transcraniano, cintilografia, SPECT cerebral, etc. Não existe padrão-ouro, mas deve haver bom-senso (ex: drogas depressoras do SNC = escolher angiografia; crianças com fontanelas ainda abertas, encefalopatia hipóxico-isquêmica, após craniotomias descompressivas, como ainda pode haver fluxo sanguíneo intracraniano = preferir EEG.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Doação de Órgãos

- **NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA DE ME: SEMPRE!**
- **DECISÃO FAMILIAR SEMPRE**, independente da vontade do paciente!
- **QUEM NÃO PODE DOAR? SÃO CONTRAINDICAÇÕES:**
  - ✓ Portadores de insuficiência orgânica (cardíaca, renal, hepática, etc.)
  - ✓ Portadores de enfermidades infectocontagiosas (HIV, chagas, hepatite, etc.)
  - ✓ Pacientes em sepse ou IMOS;
  - ✓ Portadores de neoplasia maligna, com exceção de tumor restrito ao SNC, carcinoma basocelular e carcinoma de cérvix uterino in situ.
  - ✓ Doenças degenerativas crônicas e c/ caráter de transmissibilidade;
- **PCR prévia NÃO CONTRAINDICA a doação de órgãos!**
- **Investimento FULL! TRATAR INFECÇÕES E CORRIGIR DISTÚRBIOS!**

1.3. HIPERTENSÃO INTRACRANIANA

Beleza... Avaliei o meu paciente e ele está sem mexer o olho esquerdo, com pupilas fixas... O que ele tem? Uma lesão estrutural... Qual o medo que tenho que ter? Pode ser uma lesão que comprima estruturas nobres... O paciente pode morrer de HIC! Esse é o medo que devemos ter com lesão estrutural!

Introdução

- HIC consiste no aumento da pressão dentro do crânio causada por algum dos seus 3 compartimentos: **(1) SANGUE (10%); (2) LIQUOR (10%); (3) PARÊNQUIMA (80%).** Essas estruturas geram uma pressão interna, que é a pressão intracraniana (PIC), que tem valores normais de 5-15mmHg ou 10-20cmH2O. Qualquer um desses constituintes pode levar ao seu aumento!

Fisiopatologia

- A medida da pressão liquórica pode ser feita em qualquer porção do SNC, já que as **LEIS DE PASCAL** são obedecidas. Por isso, a medida no espaço subaracnóideo é confiável.
- A produção do LCR ocorre no plexo coroide dos ventrículos laterais. **TODO O LCR PRODUZIDO É ABSORVIDO**! Portanto, hidrocefalia (ou seja, aumento liquórico) só causa HIC se houver obstrução do sistema!
- **O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) representa 15% do débito cardíaco** e ele se **MANTÉM RELATIVAMENTE CONSTANTE MESMO COM GRANDES VARIAÇÕES DA PAM (!!!)**

PIC: 5-15mmHg ou 10-20cmH20

Entendendo as fórmulas:

PPC = PAM – PIC

FSC = PPC/RVC, ou seja, FSC = (PAM – PIC)/RVC

Então...

FSC é diretamente proporcional a PPC e inversamente proporcional a RVC. "Conclusão: se o FSC se mantém constante mesmo com variações da PAM, chegamos a conclusão que uma variável importantíssima do FSC é a RVC, ou seja, o diâmetro vascular! Um aumento da PAM causa vasoconstrição cerebral e uma diminuição da PAM causa vasodilatação. MAS FICA ATENTO! ESSE MECANISMO DE CONTROLE FUNCIONA MUITO BEM QUANDO A PAM SE ENCONTRA ENTRE 50-150mmHg (!!!) Fora desses valores, o FSC fica proporcional aos valores da PAM!"

- Essa folga pressórica ocorre porque **SEMPRE QUE UM COMPARTIMENTO AUMENTA (EX: SANGUE), O OUTRO DIMINUI (EX: LCR).** Essa capacidade de se adaptar ao aumento do volume intracraniano se chama **COMPLACÊNCIA*** e vale quando o processo é lento, arrastado. Se o aumento for muito rápido, não dá tempo dessa compensação!

(*) Esse fenômeno segue a **DOUTRINA DE MONRO-KELLIE.** Por mais que a PIC aumente, o volume intracraniano se mantém constante. Portanto, se uma massa intracraniana surge, ocorre:

1. Diminuição do LCR intracraniano.
2. Diminuição do volume venoso intracraniano.
3. Diminuição do volume arterial intracraniano.
4. Deslocamento do tecido cerebral, com a formação de hérnias.

IMPORTANTE! O aumento da PaCO2 determina VASODILATAÇÃO CEREBRAL e aumento do FSC, **O aumento da PaO2 causa VASOCONSTRIÇÃO** e diminui o FSC. Atenção!

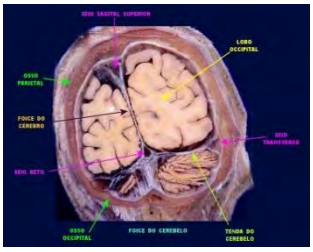
Causas

- **Processos expansivos** (hemorragia, abcessos, tumores...);
- **Meningoencefalites e encefalites**;
- **Hidrocefalia hiperbárica** (meningites, HSA);
- **Encefalopatia metabólica** (insuficiência hepática, hiponatremia);
- **Trombose do seio sagital superior;**
- **Pseudotumor cerebral** (HIC idiopática).

Manifestações Clínicas

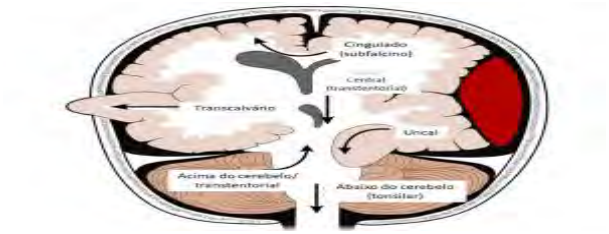
- **CEFALEIA, VÔMITOS** (podem ser em jato)
- **TRÍADE DE CUSHING** (HAS + bradicardia + arritmia respiratória)
- **PAPILEDEMA BILATERAL** (ocorre pela compressão da veia central da retina pelo LCR no espaço subaracnóideo).
- **PARALISIA DO 6º PAR CRANIANO** levando à **ESTRABISMO CONVERGENTE** (os nervos oculomotor e troclear também podem ser afetados).
- **ALTERAÇÃO DE PERSONALIDADE E DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA** (em casos crônicos pode ocorrer cansaço, apatia, irritabilidade... Pode haver **COMA** se houver compressão da FRAA),
- **CONVULSÕES** (por irritação do córtex cerebral).

Hérnias Encefálicas



"O tecido encefálico está organizado em compartimentos dentro do crânio. O deslocamento desse tecido para um compartimento onde não é o seu lugar vai causar compressão de estruturas nobres, podendo levar ao óbito."

"Esses compartimentos são separados por duas estruturas: **FOICE DO CÉREBRO** e **TENDA DO CEREBELO**, que são pregas da dura-máter. A foice separa os dois hemisférios cerebrais, direito e esquerdo; e a tenta separa a fossa média da fossa posterior, dividindo a cavidade craniana em compartimento supratentorial e infratentorial. Imediatamente acima da tenda temos o lobo occipital e imediatamente abaixo, o cerebelo."



Hérnia Subfálcica

- Giro cingulado do lobo frontal medial hérnia por baixo da foice;
- A hérnia em si não gera clínica, **MAS PODE GERAR DESVIOS DE LINHA MÉDIA**, o que pode elevar ao coma e ao AVE isquêmico por compressão de artéria cerebral anterior.

Hérnia do Forame Magno

- Amígdala do cerebelo hernia pelo forame magno, comprimindo o centro respiratório bulbar.
- Pode haver **BRADIPNEIA OU APNEIA SÚBITA**

Hérnia Transtentorial Central

- Decorre de edema cerebral difuso, comprimindo homogeneamente estruturas diencefálicas.
- Ocorre **COMA PROFUNDO COM PUPILAS MÉDIO-FIXAS, BABINSKI BILATERAL, DESCEREBRAÇÃO E HIPERVENTILAÇÃO CENTRAL** (alcalose respiratória)
- Progressão da compressão leva a M.E.

Hérnia Transtentorial do Úncus (+ importante)

- **ÚNCUS DO LOBO TEMPORAL HERNIA PELA FENDA TENTORIA DO CEREBELO.** Pressiona mesencéfalo e lesa 3º par ipsilateral, gerando **MIDRÍASE PARALÍTICA** do mesmo lado da lesão e olho normal contralateral **(ANISOCORIA).**
- Compressão do pedúnculo mesencefálico pode provocar **HEMIPARESIA E BABINSKI +** do lado da lesão expansiva.
- Pode haver **HEMIANOPSIA** nos casos de compressão extrínseca de artéria cerebral média posterior, que gera infarto occipital ipsilateral.
- Progressão leva a M.E.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

- **Objetivo: PPC > 70 mmHg** através de diminuição da **PIC (< 20 mmHg)** e de um **leve aumento na PAM**
- **Primeira medida:** monitorização da PIC e da PAM
- **Medidas Terapêuticas:**
  - ✓ **DRENAGEM DO LCR** por ventriculostomia (DVE /DVP);
  - ✓ **CABECEIRA ELEVADA** (30º a 45º);
  - ✓ **MANITOL** 25–100mg ou solução salina hipertônica de até 4/4 horas, mantendo **OSMOLARIDADE SÉRICA < 320 MOSM/L;**
  - ✓ **DEXAMETASONA** 4mg 6/6h, se tumor ou abscesso associado;
  - ✓ **SEDAÇÃO**, pois a agitação pode aumentar a PIC;
  - ✓ **HIPERVENTILAÇÃO TRANSITÓRIA** (manter **PaCO2 entre 30–35 mmHg**), pois causa vasoconstrição, diminuindo o volume sanguíneo cerebral e a PIC;
  - ✓ **VOLUME E VASOPRESSORES** em caso de hipotensão.
- **Em casos graves e refratários:**
  - ✓ Hiperventilação agressiva (manter PaCO2 entre 25–30 mmHg);
  - ✓ Coma barbitúrico induzido;
  - ✓ Hipotermia;
  - ✓ Hemicraniect. descompressiva.

Monitorização Neurológica

Métodos de Monitorização Neurológica

Medida da PIC

"Medir a PIC de forma empírica não é confiável. Além disso, as medidas gerais para diminuir a PIC tem EFEITO LIMITADO. Portanto, a única maneira de ter uma medida confiável da PPC é monitorizando PIC e PAM!"

- **A GRANDE INDICAÇÃO É A SUSPEITA OU RISCO DE HIC!**

"Isso acontece num paciente com TCE e Glasgow 8, por exemplo. Mas tem que ter cuidado, pois TC de crânio após TCE grave não é indicativo de PIC normal. Cerca de 10-15% desses pacientes desenvolvem HIC. Então..."

- **TCE GRAVE COM TC DE CRÂNIO NORMAL, MONITORIZAR SE (AO MENOS 2):** > 40 anos, postura anormal, PAM < 90 mmHg

Métodos de Monitorização da PIC

> **Intraventricular**: padrão ouro (também é terapêutica quando preciso). Pode complicar com infecção (+ comum) ou sangramento. **+ importante**

> **Intraparenquimatoso:** precisa de pequena craniectomia, mas tem menor risco de hemorragia ou infecção. Não é terapêutica.

> **Subaracnóide:** baixo risco de infecção/hemorragia, mas pouco confiável. Raramente utilizado.

> **Epidural:** pouco precisos e pouco utilizados. Sua grande indicação consiste se paciente tem risco importante de sangramento.

Oximetria do Bulbo Jugular

- Visa obter a sat. do sangue venoso no bulbo da jugular (SjvO2), que estima a oxigenação do cérebro. Possui as mesmas indicações da monitorização da PIC.
- O valor normal da SjvO2 é 55-75% e depende diretamente do FSC e inversamente da demanda metabólica cerebral de O2 (CMRO2), Ou seja, quanto ↑FSC, maior a SvjO2; e quanto maior o CMRO2, menor a SjvO2.
- Causas de CMRO2 alto: febre, convulsão; causas de FSC baixo: isquemia. Nesses casos a SjvO2 está reduzida!
- Causas de ↓CMRO2: ME, hipotermia, coma barbitúrico; causas de ↑FSC: FAV, vasodilatação por hipercapnia. Nesses casos a SjvO2 está elevada!

EEG contínuo: melhor método para detectar atividade convulsiva. Tem sido utilizada para monitorar isquemia hemisférica, detectar progressão de uma lesão focal, manejo de sedação e avaliação prognóstica.

Doppler Transcraniano: capaz de analisar a VFS (velocidade do fluxo sanguíneo), resistência vascular e direção do fluxo sanguíneo nas artérias intracerebrais. Geralmente usado para ver vasoespasmo na HSA, confirmar ME.

Temperatura Cerebral: a hipertermia piora o prognóstico da lesões neurológicas e hipotermia pode proteger através da redução do consumo cerebral. Pode ser útil.

Microdiálise Cerebral: cateter cerebral conectado a uma bomba de microdiálise. Detecta a elevação de lactato, glutamato e glicerol nos casos de hipoxemia.

2. TERAPIA MÉDICA NUTRICIONAL

Alterações Metabólicas no Estado Crítico

A evolução do estado crítico, qualquer que seja a sua etiologia, pode ser genericamente dividida em 2 grandes fases sequenciais: ebb phase e flow phase. São termos que se referem as duas fases da maré: vazante e cheia.

Fase *Ebb* ("vazante")

- **INSTABILIDADE HEMODINÂMICA:** aqui não tem perfusão! Antes de nutrir o paciente tem que estabilizar ele! Essa fase representa o momento inicial de instabilidade hemodinâmica.
- **REDUÇÃO OFERTA DE NUTRIENTES E O2 PARA AS CÉLULAS**: se a ressuscitação hemodinâmica não for realizada de forma adequada, o paciente evolui para falência orgânica e óbito.

Fase *Flow* ("cheia")

- **INSTABILIDADE METABÓLICA**: essa fase ocorre apenas nos doentes ressuscitados do ponto de vista hemodinâmico. Nesse momento o que acontece é uma intensa instabilidade metabólica, com múltiplas reações catabolicas.
- **MÚLTIPLAS REAÇÕES DO CATABOLISMO (GLICOGENÓLISE HEPÁTICA, LIPÓLISE, PROTEÓLISE E GLICONEOGÊNESE)**: o intuito do catabolismo é disponibilizar combustível energético.
- **ESTADO DE HIPERMETABOLISMO**: a taxa metabólica basal aumenta muito! Até 180% maior que no indivíduo saudável.
- **DIVIDA EM FASES AGUDA E SUBAGUDA**

Fase Aguda

A fase aguda ainda é subdividida em 2 períodos.

- **PRECOCE (1 – 2 DIAS):** representa a aceleração progressiva do catabolismo até se atingir um pico.

TARDIA (3 – 7 DIAS): estabilização da taxa catabólica, com intenso consumo de proteínas musculares e teciduais.

IMPORTANTE! A presença de inflamação sistêmica (REMIT/SIRS) altera o modo de funcionamento do metabolismo energético, Na ausência de um contexto de inflamação, como no jejum prolongado, a fonte energética preferencial vem dos ácidos graxos da lipólise. Se houver um contexto inflamatório envolvido, a fonte energética é "desviada" para um catabolismo eminentemente proteico.

- A **PROTEÓLISE** celular generalizada no estado crítico é mediada pela hiperestimulação do **SISTEMA UBIQUITINA-PROTEASSOMA**, presente no citoplasma das células. O principal aminoácido utilizado na gliconeogênese é a **GLUTAMINA.**
- A **LIPÓLISE** também está aumentada, porém devido aos efeitos da inflamação na bioquímica celular, os ácidos graxos acabam sendo menos aproveitados para gerar energia. Isso explica o achado de **HIPERTRIGLICERIDEMIA** e **AUMENTO DOS ÁCIDOS GRAXOS LIVRES** no sangue do paciente crítico.

IMPORTANTE! Se temos um paciente em jejum prolongado (sem um contexto de inflamação sistêmica), quando o alimentamos, cessam imediatamente a lipólise e a gliconeogênese. Já no paciente crítico... NÃO CESSAM! E ainda por cima podem acabar levando ao acúmulo de substratos metabólicos que são prejudiciais, Portanto...
DEVEMOS MANTER DIETA ZERO NA FASE HIPERAGUDA DO ESTADO CRÍTICO E TERAPIA NUTRICIONAL SÓ DEVE SER INTRODUZIDA APÓS 48H DE EVOLUÇÃO DO ESTADO CRÍTICO! Então, na fase hiperaguda do estado crítico (fase ebb e fase flow aguda precoce), dieta-zero!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Fase Subaguda

Na fase subaguda, o organismo pode tomar dois rumos distintos.

(1) MELHORA

Ou começa a haver melhora, em função do desaparecimento do insulto inicial, com diminuição do catabolismo e início do anabolismo; ou se instala um processo catabólico e inflamatório persistente, sem anabolismo (em função da persistência ou recorrência do insulto).

(2) SÍNDROME DE INFLAMAÇÃO E CATABOLISMO PERSISTENTE (PICS)

Nessa situação, o paciente se torna cronicamente dependente de cuidados intensivos. São aqueles pacientes 'crônicos graves', que a gente nunca consegue dar alta. Se der alta, logo volta pro hospital. Baixa chance de reabilitação e expectativa de sobrevida.

SÍNDROME DA RESPOSTA ANTINFLAMATÓRIA COMPENSATÓRIA (CARS)

Num subgrupo de pacientes ainda pode ocorrer um fenômeno de 'esgotamento funcional' do sistema imune, que está cronicamente estimulado, levando a um estado de imunodepressão. É a chamada CARS, cujo desfecho é possivelmente o óbito após múltiplas e sucessivas infecções.

A PARTIR DE 40% DE PERDA DA MASSA MAGRA HÁ 100% DE LETALIDADE

Como no metabolismo do estado crítico a principal fonte energética é a proteína tecidual, um **BALANÇO ENERGÉTICO NEGATIVO** acumulado se traduz clinicamente em **SARCOPENIA** e consequente síndrome de fragilidade, independente da idade do paciente.

Diagnóstico de Desnutrição e Avaliação do Risco Nutricional

O ideal seria dispormos de escores para isso, mas não há nada consensual na literatura. Os guidelines americanos empregam o escore **NRS 2002** (alto risco nutricional se > 2) e **NUTRIC** (se > 5), mas nem todos usam. O que todos concordam é que o diagnóstico de desnutrição e a estimativa do risco nutricional são pautadas numa avaliação clínica geral!

AVALIAÇÃO CLÍNICA GERAL:

É feita ao longo das primeiras 24-48 horas de internação e deve ser repetida a cada 7-10 dias. Nessa avaliação, integram-se dados de dois domínios principais.

(1) ESTADO NUTRICIONAL PRÉVIO | (2) GRAVIDADE DA DOENÇA ATUAL (foco na magnitude da SIRS)

- **PESO CORPORAL, ESPESSURA DAS PREGAS CUTÂNEAS E IMC NÃO SÃO ÚTEIS NA AVALIAÇÃO!**

São influenciados por outras variáveis, como reposição volêmica, edema, etc.

- **DIMINUIÇÃO DE CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO E/OU PANTURRILHAS JÁ É MAU PROGNÓSTICO!**

Entretanto, podem também refletir somente atrofia por desuso, e não necessariamente desnutrição.

- **NÍVEIS DE ALBUMINA E PRÉ-ALBUMINA PERDEM ESPECIFICIDADE NO PACIENTE SUBMETIDO A INFLAMAÇÃO SISTÊMICA!**

Ambas são proteínas de fase aguda 'negativas', ou seja, se reduzem na SIRS, pois o fígado prioriza as proteínas de fase aguda 'positivas', como PCR, fibrinogênio, etc. Mesmo assim, a hipoalbuminemia não deixa de ser um marcador de gravidade

IMPORTANTE! Resumindo... TODO PACIENTE COM >48H DE UTI JÁ DEVE SER CONSIDERADO DE ALTO RISCO NUTRICIONAL (!!!)

Injúria do Tubo Digestivo

Mais da metade dos pacientes apresenta sintomas de disfunção do TGI durante a internação na UTI. O termo criado para se referir a esse espectro de problemas gastrointestinais relacionados à doença crítica é injúria do tubo digestivo. Pode ser classificada em primária e secundária e existe uma classificação de gravidade.

- **PRIMÁRIA:** insulto isquêmico a partir do próprio tubo digestivo (peritonite, pancreatite, trauma abdominal)
- **SECUNDÁRIA:** insulto isquêmico tem origem fora do tubo digestivo (gastroparesia, íleo paralítico)

Classificação da Gravidade

GRAU I (RISCO)

- **Alteração transitória e parcial**
- Exemplo: náuseas e vômitos no pós-operatório imediato.
- Conduta: **dieta enteral precoce 24 – 48 horas após o insulto**.

GRAU II (DISFUNÇÃO)

- Alteração mais pronunciada que requer investigação
- Exemplo: resíduo gástrico elevado (> 1L em 24h ou > 500ml em medida isolada)
- Conduta: **procinéticos.** Se falha: posicionar o **cateter da dieta na região pós-pilórica.**

GRAU III (FALÊNCIA)

- **Impossibilidade do uso do TGI por perda de função**
- Exemplo: síndrome de falência orgânica múltipla
- Conduta: **medidas gerais de estabilização + não ultrapassar 7 dias sem ofertar nutrientes.**

GRAU IV (FALÊNCIA COM REPERCUSSÃO EM OUTROS ÓRGÃOS)

- **O TGI é responsável pela falência orgânica múltipla**
- Exemplo: infarto enteromesentérico
- Conduta: **cirurgia de emergência**

Síndrome da Intolerância Alimentar

(1) VÔMITOS, RESÍDUO GÁSTRICO ELEVADO, DIARREIA, ETC.

(2) OFERTA CALÓRICA NÃO CONSEGUE ULTRAPASSAR 20 KCAL/KG POR VIA ENTERAL NUM PERÍODO DE 72 HORAS

(3) DEVE-SE CONSIDERAR NUTRIÇÃO PARENTERAL

É uma situação em que, por variados motivos, como vômitos, por exemplo, não se consegue ultrapassar 20kcal/kg de oferta calórica por via enteral num período de 72h. Nesses casos, considerar associar nutrição parenteral complementar.

Tratamento

- **GASTROPARESIA: evitar hiper-hidratação** (reduzir edema da parede intestinal), **evitar opioides, sedativos e catecolaminas** (reduzem a motilidade intestinal), **procinéticos EV** (eritromicina ± metoclopramida) se náuseas, vômitos e/ou resíduo gástrico aumentado (> 1 litro/24h ou > 500ml em medida isolada).
- **DILATAÇÃO COLÔNICA** (cólon > 6cm ou ceco > 9cm): descompressão gástrica com **SNG em sifonagem**, **minimizar drogas que reduzem a motilidade intestinal**, **neostigmina IV** se excluir obstrução mecânica, **colonoscopia descompressiva** se não melhorar com neostigmina, **cecostomia descompressiva** se ceco > 12cm (alto risco de perfuração).
- **HIPERTENSÃO INTRA-ABDOMINAL:** otimizar **sedação e analgesia**, considerar bloqueio neuromuscular, **descompressão gástrica e colônica**, **não elevar cabeceira além de 20 graus**, drenar ascite, se presente, **peritoniostomia** se síndrome compartimental abdominal (PIA > 20 + disfunção orgânica nova).

> A ERITROMICINA ATUALMENTE É A DROGA DE ESCOLHA NO TRATAMENTO DA GASTROPARESIA ASSOCIADA AO ESTADO CRÍTICO. A metoclopramida é segunda linha.
> Se a peristalse intestinal não estiver adequada, a eficácia da eritromicina (100-250mg 8/8h 2-4 dias) diminui e devemos associar metoclopramida (10mg 8/8h 2-4 dias.

- O principal problema dos procinéticos é o rápido surgimento da **TAQUIFILAXIA**, isto é, redução do efeito terapêutico com o passar do tempo. Em geral isso acontece já na primeira semana.
- Não há evidência que procinéticos **reduzam mortalidade ou ocorrência de pneumonia aspirativa.**
- As duas drogas citadas podem **prolongar o intervalo QT**, mas em curto período de uso essa chance é baixa.

> Atualmente, NÃO É NECESSÁRIO MONITORAR O VOLUME DE RESÍDUO GÁSTRICO DE ROTINA! Recomenda-se aferir somente NO INÍCIO da nutrição enteral!
> Um VRG < 500ml permite começar a dieta com segurança! Se estiver > 500ml, evitar dieta em 4-6 horas e fazer procinético. Se refratário, colocar cateter em posição pós-pilórica, de preferência no jejuno.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Necessidades Nutricionais

- Após estimar as necessidades nutricionais de cada paciente, devemos **OFERTAR 80 – 100% DA META CALÓRICA ESTIMADA.**

Abaixo de 80% seria subnutrição e acima de 100% seria hiperalimentação. Ambos são prejudiciais.

- Atingir esses níveis de dieta **GRADUALMENTE**

Determinação da Meta Calórica

A dieta do doente crítico deve ser ISOCALÓRICA!

CALORIMETRIA INDIRETA

- **PADRÃO-OURO**
- **NÃO SOFRE INFLUÊNCIA** de sexo, raça, idade, tamanho ou estado metabólico. Pode ser feita em **INTUBADOS OU EXTUBADOS**. Dura 20-30 minutos.
- Limitações: **ALTO CUSTO**, interpretação inadequada nos casos de fístulas broncopleurais, ou qualquer outra situação que gere "fuga de gases", **NECESSIDADE DE ALTA FIO2** (> 60%).

FÓRMULA DE BOLSO: GE = 20 – 30 KCAL/KG/DIA

Como a CI é escassa, a AMIB propõe o uso de uma regra prática que padroniza o GE do pacienta grave habitual. Tem razoável probabilidade de acerto. Essa faixa de 20-30kcal/kg/dia deve ser subdividida em dois estratos.

(1) 20 – 25KCAL/KG/DIA NAS PRIMEIRAS 48 HORAS

(2) 25 – 30KCAL/KG/DIA APÓS 48 – 72 HORAS

- É importante ressaltar que **DEVEMOS CONSIDERAR SEMPRE O PESO SECO** do paciente (aquele antes da admissão, antes da reposição volêmica). Se o paciente for previamente obeso antes da admissão, utiliza-se o **PESO IDEAL** (peso que o paciente deveria ter para que seu IMC fosse igual a 25).

EQUAÇÃO DE HARRIS BENEDICT (leva em consideração peso, altura, idade, acamado/levanta do leito)

Diversas fórmulas foram criadas com o intuito de estimar a GE. Inclusive, muitos autores são contra o uso delas, posvariam muito quando comparadas com a CI. Mesmo assim, a mais famosa é a de Harris-Benedict.

Determinação da Meta Proteica

BALANÇO NITROGENADO (BN = NI – NE).

- ✓ **Se zero: equilíbrio.**
- ✓ **Se positivo: anabolismo**
- ✓ **Se negativo: catabolismo**

O método padrão-ouro para estimar a necessidade proteica do paciente crítico consiste na realização do balanço nitrogenado. Ele é definido como a diferença entre o nitrogênio inserido (na forma de proteína alimentar) e o nitrogênio excretado (na forma de ureia urinária + nitrogênio 'não urinário'). Um BN igual a zero indica equilíbrio. Um BN negativo catabolismo. BN positivo, anabolismo.

- ✓ **BN = NI – (N URINÁRIO + 4G)**

É um procedimento trabalhoso e sujeito a erros. Além de requerer uma medida precisa do total de ureia excretado na urina 24h, o componente do nitrogênio não-urinário sofre muitas influências. Então, afim de contornar esse problema, muitos autores sugerem arredondar o somatório das perdas não-urinárias, no doente crítico adulto, para um valor de 4g/dia. A fórmula fica então dessa forma.

FÓRMULA DE BOLSO

- ✓ **GERAL: 1.2 – 1.5 G/KG DE PESO SECO/DIA**
- ✓ **OBESO NÃO MÓRBIDO: 2G/KG DE PESO IDEAL/DIA**
- ✓ **OBESO MÓRBIDO: 2,5G/KG DE PESO IDEAL/DIA**
- ✓ **IRA DIALÍTICA: 1,5-2,0/KG DE PESO SECO/DIA**

Entretanto, devemos ter em mente que **QUANTO MAIS GRAVE FOR O PACIENTE, MAIOR A NECESSIDADE PROTEICA!**

Determinação da Necessidade Hídrica

- Aqui a regra é bem direta. No doente crítico, recomenda-se ofertar:

- ✓ **1500 ML/M2 DE ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPORAL OU**
- ✓ **1 ML/KCAL/DIA OU**
- ✓ **30 – 40 ML/KG/DIA**

Indicações de Início da TMN

Como o objetivo é interromper e reverter o mais possível a desnutrição, a TMN deve ser iniciada o quanto antes em **TODOS OS DOENTES GRAVES INFLAMADOS (SIRS)**.

Contraindicações

- ✓ **INSTABILIDADE HEMODINÂMICA(*)**
- ✓ **DESIDRATAÇÃO GRAVE**
- ✓ **DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS GRAVES**
- ✓ **HIPERGLICEMIA GRAVE** (manter entre 140 - 180)

(*) É importante frisar que mesmo o paciente em uso de DVA, caso ele esteja estável hemodinamicamente, podemos começar a TMN! Ou seja, o fato de usar DVA, por si só, não contraindica nutrir o paciente.

(*) Dobutamina e noradrenalina, em doses habituais, aumentam o fluxo sanguíneo para o território esplâncnico, não comprometendo o uso do tubo digestivo para nutrição enteral nos pacientes estáveis. **Dopamina e adrenalina**, por sua vez, diminuem o fluxo esplâncnico, devendo-se ter mais cuidado ao iniciar dieta enteral nesses pacientes.

Como Iniciar a TMN?

CUIDADO COM A PEGADINHA!

NÃO É PRECISO AGUARDAR RETORNO DE RHA PARA INICIAR DIETA ORAL/ENTERAL, desde que, é claro, não haja distensão abdominal ou outros sinais de obstrução/íleo paralítico!

Lembrando... Um conceito fundamental é que a **TMN DEVE SER INICIADA O MAIS PRECOCEMENTE POSSÍVEL** (de preferência **DENTRO DAS PRIMEIRAS 24-48 HORAS APÓS INTERNAÇÃO NA UTI, DESDE QUE O PACIENTE ESTEJA HEMODINAMICA/METABOLICAMENTE ESTÁVE**L. As metas calóricas estimadas devem ser gradualmente atingidas ao longo das próximas 48-72 horas.

- Estratégia frequentemente utilizada: **APÓS DETERMINAR A META CALÓRICA** (alguns chamam de VET – valor energético total), prescreve-se **1/3 DESSE MONTANTE NO PRIMEIRO DIA DE TMN, 2/3 NO SEGUNDO DIA E OFERTA PLENA ("VET PLENO") A PARTIR DO TERCEIRO DIA.**

- PRIORIZAR SEMPRE: ORAL > GÁSTRICA > ENTERAL

Priorizar sempre via oral! Se for inviável, utilizar preferencialmente a via enteral, começando com o cateter posicionado no interior do estômago. Caso haja intolerância (ex: vômitos), reposicionar na região pós-pilórica, idealmente com auxílio de EDA. Se a via enteral for insuficiente para atingir as metas nutricionais, associar a dieta parenteral. Se impossibilidade de uso do tubo digestivo, nutrição parenteral exclusiva ou total.

De um modo geral, NÃO HÁ VANTAGEM em posicionar o cateter na região pós-pilórica comparado ao posicionamento gástrico, mas, em algumas situações específicas, parece ser mais segura, possivelmente reduzindo refluxo e aspiração pulmonar. Seriam elas:

(1) TCE com HIC;
(2) VM com sedação profunda e bloqueio neuromusc;
(3) Posição prona;
(4) Contraindicação e cabeceira > 30° (ex: TRM alto);
(5) Gastroparesia acentuada;
(6) Pancreatite aguda grave.

- Por padrão, as soluções de dieta enteral são **INICIALMENTE POLIMÉRICAS** (proteínas não-hidrolisadas). **Se houver má absorção intestinal** (ex: insuficiência exócrina do pâncreas, doenças da mucosa intestinal, etc), **pode-se utilizar soluções oligoméricas ou monoméricas** (proteínas mais hidrolisadas).
- A maioria das fórmulas enterais **NÃO CONTÉM GLUTEN/LACTOSE!**
- Se houver **programação cirúrgica,** a dieta enteral pode ser desligada 2 horas antes da anestesia. Em procedimentos rápidos (ex: traqueostomia), pode-se desligar 30 minutos antes.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

NUTRIÇÃO ENTERAL TRÓFICA

Quantidade MÍNIMA de nutrientes apenas para MANTER A INTEGRIDADE ANATÔMICA E FUNCIONAL DO TUBO DIGESTIVO, EVITANDO ATROFIA DOS ENTERÓCITOS E TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA. Conceitualmente, consiste numa OFERTA CALÓRICA DE NO MÁXIMO 20% DA META TOTAL DIÁRIA (ou seja, até 20% do VET).

Quando Iniciar Nutrição Parenteral?

- **TGI não funcionante**
- **Intolerância grave do TGI**
- **Oclusão ou suboclusão intestinal**

→ **NPT exclusiva**

- **Peritonite**
- **Fístula enterro-cutânea de alto débito**
- **Síndrome do intestino curto**
- **Má absorção grave**

→ **NPT complementar**

ASPEN (guideline EUA)

Paciente crítico SEM DESNUTRIÇÃO PRÉVIA:

- Se NUTRIC > 5 ou NRS > 2: iniciar NP nas primeiras 24-48h
- Se NUTRIC < 5 ou NRS < 2: iniciar NP em 7 dias (estratégia de subnutrição permissiva).

Paciente crítico COM DESNUTRIÇÃO PRÉVIA:

- Iniciar precocemente independente dos escores!

- **VEIA CENTRAL OU PERIFÉRICA: DECISÃO DE ACORDO COM A DENSIDADE DA SOLUÇÃO A SER INFUNDIDA**

A NPT pode ser ministrada em veia central ou periférica. A escolha vai depender de duas considerações: (1) densidade da solução e (2) previsão do tempo até o desmame. Se a densidade for elevada, optar pela via central, pelo risco de flebite na periférica. **O SÍTIO PREFERENCIAL É SUBCLÁVIA** pelo menor risco de infecção, **O CATETER DEVE SER DE USO EXCLUSIVO DA NP** e **ADMINISTRADO EM BIC**. Nos casos de NP prolongada, claro, opta-se pela via central em detrimento da periférica.

Complicações da TMN

SÍNDROME DA REALIMENTAÇÃO (REFEEDING) ou STALINGRADO

- **PODE SURGIR COM QUALQUER ESTRATÉGIA DE NUTRIÇÃO** (oral enteral, parenteral) e é definida clinicamente como um **CONJUNTO DE SINAIS E SINTOMAS DESENCADEADOS PELA PROVISÃO MUITO ABRUPTA DE ALIMENTOS.** Em poucas palavras, sua fisiopatologia consiste numa **HIPERSECREÇÃO PANCREÁTICA DE INSULINA,** causando translocação de eletrólitos do intra para o extracelular, gerando **DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS E DISFUNÇÕES ORGÂNICAS** potencialmente fatais. Além disso, pode haver acúmulo tóxico de certos nutrientes, bem como a expressão patológica de deficiências vitamínicas. A conduta preventiva consiste EM **INTRODUZIR A TMN DE FORMA GRADUAL.** Ao menor sinal de SR, **INTERROMPER PROGRESSÃO DA OFERTA CALÓRICA.** O principal marcador é a **HIPOFOSFATEMIA.**

ACHADOS NA SÍNDROME DE REALIMENTAÇÃO

- HIPOFOSFATEMIA, hipocalemia, hipomagnesemia;
- HIPERGLICEMIA;
- Arritmias, IC;
- Insuficiência ventilatória e difícil desmame de VM;
- Hemólise, imunodepressão e infecções;
- Encefalopatia de Wernicke (hipovitaminose B1);
- Fraqueza muscular, rabdomiólise.

Principais Complicações da Nutrição Enteral

- Mau posicionamento do cateter, perfurações, distúrbios hidroeletrolíticos, sinusite/otite nosocomisal, diarreia (taxa de infusão rápida/hiperosmolaridade da solução).

Complicações da Nutrição Parenteral

- Falhas técnicas na punção (hematoma, pneumotórax), trombose venosa profunda, sepse relacionada ao cateter*, distúrbios eletrolíticos, atrofia intestinal, doença hepática associada a NP*.

SEPSE RELACIONADA AO CATETER

Principais microorganismos: S. COAGULAOSE NEGATIVO, S. AUREUS E KLEBSIELLA.

Diagnóstico: 2 amostras de hemocultura (uma do cateter e outra periférica) + cultura quantitativa de ponta do cateter (> 100 UFC confirma). O mesmo germe precisa estar presente no sangue e no cateter.

Tratamento:

- Se instável: retirar cateter e iniciar ATB empírico.
- Se estável: retirar cateter e aguardar culturas.

DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA A NP

Fatores de risco: RN prematuro, NP prolongada, sepse, intestino curto, falência do TGI.

Prevenção: evitar hiperalimentação (isto é, ofertar 80-100% do VET), modificar balanceamento das fontes de energia (reduzir lipidios), infusão cíclica (em vez de contínua), evitar sepse (episódios recorrentes são fatores de risco).

TMN em Situações Especiais

Existem 4 situações clínicas específicas em que as recomendações foram radicalmente modificadas nos últimos anos e demandam uma atenção especial.

TNM na Insuficiência Respiratória

- **NÃO HÁ RECOMENDAÇÕES ESPECIAIS!**
- **NÃO DIMINUIR OFERTA DE CARBOIDRATOS!**

Antigamente recomendava-se que a dieta para os pacientes com SDRA deveria ser pobre em carboidratos, pois o excesso promoveria maior geração endógena de CO_2, mas isso caiu por terra. Sem indicações específicas!

TMN na Insuficiência Renal

- **MAIOR APORTE PROTEICO**
  - ✓ **Disfunção renal leve:** 1g/kg/dia
  - ✓ **IRA não dialítica:** 1-1,5g/kg/dia
  - ✓ **Disfunção renal dialítica:** 1,5-2,0g/kg/dia

No passado considerava-se óbvio e intuitivo que pacientes com azotemia deveriam fazer restrição proteica afim de não sobrecarregar os rins, mas as evidências científicas já mostraram que esse conceito está errado! Muito pelo contrário, portadores de insuficiência renal na realidade necessitam de maior aporte proteico, devido ao maior catabolismo de proteínas teciduais que acompanha a doença renal grave!

- **OFERTAR MAIORES DOSES DE VITAMINAS**

Na insuficiência renal dialítica acaba ocorrendo a espoliação de nutrientes. Esses pacientes precisam de doses acima do normal de **SELÊNIO, TIAMINA, COBRE e VITAMINAS C/E**.

TMN na Insuficiência Hepática

- **VARIZES SEM SANGRAMENTO NÃO CONTRAINDICAM PASSAGEM DE SNE/SNG**
- **NUTRIÇÃO PARENTERAL: PARA HEPATOPATAS COM DESNUTRIÇÃO MODERADA A GRAVE QUE NECESSITAM FICAR EM JEJUM POR > 72H OU PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO.**
- **NÃO SE DEVE RESTRINGIR PROTEÍNAS, NEM MESMO QUANDO EXISTE ENCEFALOPATIA HEPÁTICA!**

As recomendações quanto a composição da TMN não são diferentes do habitual! Há tempos se postula que portadores de encefalopatia hepática poderiam se beneficiar de dietas especiais ricas em aminoácidos de cadeia ramificada, já que tais aminoácidos levariam a uma menor produção endógena de amônia (principal mediador da encefalopatia hepática). No entanto, grandes metanálises mostraram que o benefício de tal conduta é na melhor das hipóteses muito pouco significante do ponto de vista clínico. Não há qualquer melhora da mortalidade com o uso de dietas especiais para hepatopata.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TMN na Pancreatite Aguda Grave

A TMN a princípio não está indicada na pancreatite aguda leve, desde que o paciente volte a ingerir alimentos pela via oral em até 5-7 dias após o início do quadro. Na pancreatite aguda grave, deve ser iniciada tão logo o paciente seja hemodinamicamente estabilizado, pois nesta condição o hipercatabolismo associado a SIRS aumenta de forma significativa o risco nutricional.

- **INICIAR QUANDO ESTABILIDADE HEMODINÂMICA!**
- **POSICIONAR O CATÉTER APÓS O ANGULO DE TREITZ!**
- **SE CATETER ANTES DO ÂNGULO: FORMA OLIGOMÉRICA COM TRIGLICÉRIDES DE CADEIA MÉDIA**

Nessa posição, não há estimulação pancreática. Atualmente, entretanto, **ACEITA-SE UM POSICIONAMENTO MAIS PROXIMAL (INCLUSIVE GÁSTRICO),** mas se esse for o caso, a estimulação pancreática deve ser mínima e para isso a dieta deve ser inicialmente **OLIGOMÉRICA**, com o componente lipídico sendo representado por **TRIGLICERÍDEOS DE CADEIA MÉDIA**. NPT somente se o tubo digestivo for inviável, ou de forma complementar se a nutrição enteral exclusiva não estiver alcançando o VET desejado. A progressão da dieta também deve ser ainda mais lenta. **GERALMENTE COMEÇAMOS COM A NUTRIÇÃO ENTERAL TRÓFICA.**

3. SEDAÇÃO E ANALGESIA EM UTI

Sedação

Benefícios

- Alívio no medo e na ansiedade
- Redução da PIC
- Redução do consumo de O2 cerebral e musculatura respiratória
- Permite IOT e facilita VM
- Redução da hiperatividade simpática

Desvantagens

- Compromete exame neurológico
- Maioria dos sedativos não possui ação analgésica
- Aumenta chance de delirium

Efeitos

"Cada classe farmacológica possui diferentes potências em relação a cada um desses efeitos."

	ANSIÓLISE	HIPNOSE	AMNÉSIA RETRÓGRADA TRANSITÓRIA	ANALGESIA
BENZODIAZEPÍNICOS	+++	+++	+++	-
ANTIPSICÓTICOS	++	+	+	-
QUETAMINA	-	-	++	+++
OPIÓIDES	-	+	-	+++
PROPOFOL	+	+++	+	-
DEXMEDETOMIDINA	+	+	-	++

Obs: o grupo dos antipsicóticos é amplo e inclui drogas como o haldol.

NÃO EXISTE SEDATIVO IDEAL E O TRATAMENTO DEVE SER INDIVIDUALIZADO! Na UTI com frequência preferem-se drogas potentes e de meia-vida curta, para facilitar o manejo (geralmente usando BIC). Na prática, **AJUSTAMOS AS DOSES COM BASE EM DUAS ESCALAS PRINCIPAIS: RAMSAY E RASS.**

RASS

Pontuação	Classificação	Descrição
4	Combativo	Combativo, violento, risco para a equipa
3	Muito agitado	Conduta agressiva, puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
2	Agitado	Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilador
1	Inquieto	Intranquilo, ansioso, sem movimentos vigorosos ou agressivos
0	Alerta e calmo	Alerta, calmo
-1	Sonolento	Adormecido, facilmente despertável, mantém contacto visual por mais de 10 segundos
-2	Sedação leve	Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos
-3	Sedação moderada	Movimentos e abertura ocular ao estímulo verbal, mas sem contato visual
-4	Sedação intensa	Sem resposta ao estímulo verbal, mas apresenta movimentos ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)
-5	Não desperta	Sem resposta a estímulo verbal ou físico

RAMSAY

Pontuação	Nível de Atividade
Grau 1	Combativo, violento, risco para a equipa
Gau 2	Conduta agressiva, puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
Grau 3	Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilador
Grau 4	Intranquilo, ansioso, sem movimentos vigorosos ou agressivos
Grau 5	Alerta, calmo
Grau 6	Sem resposta a estímulo verbal ou físico

O nível ideal de sedação depende da situação em que o doente se encontra. Por exemplo, pacientes com SDRA devem ser mantidos em Ramsay V/VI, de modo que o ventilador possa fazer todo o trabalho ventilatório. Enfim... Considerando os critérios acima, na prática, as principais drogas utilizadas para sedação do paciente crítico são: benzodiazepínicos, propofol e dexmedetomidina.

Benzodiazepínicos

- **ATUAM SOBRE RECEPTORES DO GABA POTENCIALIZANDO SUA AÇÃO**
- **SEGUROS DO PONTO DE VISTA RESPIRATÓRIO**

Principalmente quando utilizados isoladamente, sem associação com outros depressores do SNC, como álcool e barbitúricos.

- **ANTÍDOTO: FLUMAZENIL 0,2 A 3,0 MG**

A meia-vida do flumazenil é muito curta, geralmente inferior a dos benzodiazepínicos. Logo, no tratamento das intoxicações, com frequência é necessário repetir a administração. O uso pode desencadear crise de abstinência e convulsão nos usuários crônicos de benzodiazepínicos.

- **SÃO OS SEDATIVOS DE PRIMEIRA LINHA NO TRATAMENTO DAS CRISES DE ABSTINÊNCIA E TRATAMENTO ABORTIVO DE CRISES CONVULSIVAS.**
- Efeito colateral: **AMNÉSIA ANTERÓGRADA TEMPORÁRIA**

O paciente não registra na memória, durante um certo intervalo de tempo, os eventos que acontecem após a tomada da medicação. Isso é uma vantagem de utilizá-los antes de procedimentos invasivos ou desconfortáveis, por exemplo.

- Todos induzem **TOLERÂNCIA EM SEUS USUÁRIOS!**

Comumente há necessidade de aumento na dose para se obter um mesmo efeito.

- Todos de **METABOLIZAÇÃO HEPÁTICA.**

O lorazepam, entretanto, por um mecanismo específico, é melhor para hepatopatas! É por isso, inclusive, que se prefere o lorazepam no tratamento da abstinência alcóolica, pois há mais chance do paciente ser hepatopata crônico!

Propofol

- **ESTIMULA RECEPTORES GABAERGICOS (inibitórios) E BLOQUEIA RECEPTORES NMDA (excitatórios)**
- Cursa com **HIPERTRIGLICERIDEMIA:** pode cursar com pancreatite aguda e aumentar a chance de flebite química.
- Pode causar **MUDANÇA NA COLORAÇÃO DA URINA** ("esverdeada"). Até cabelos e unhas podem ficar esverdeados.
- **Cuidado com a HIPOTENSÃO!**

Também pode ocorrer bradicardia e arritmias, crise convulsiva, mioclonia, coreoatetose e meningismo (por efeitos neuroexcitatórios paradoxais).

- **NÃO SE RECOMENDA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS** (especialmente < 3 anos).
- **SÍNDROME DA INFUSÃO DO PROPOFOL**
  - ✓ **HIPERLIPIDEMIA**
  - ✓ **ACIDOSE METABÓLICA**
  - ✓ **RABDOMIÓLISE**
  - ✓ **HIPERCALEMIA**
  - ✓ **ARRITMIAS OU INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

É uma condição de elevada letalidade (até 1/3 dos pacientes morre), Os principais fatores de risco são: sepse, choque circulatório, injúria cerebral grave e uso de altas doses por tempo prolongado (> 5mg/kg/hora por > 48 horas). Seu mecanismo fisiopatológico é desconhecido.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Dexmedetomidina

- ESTIMULA RECEPTORES ALFA-2 ADRENÉRGICOS NO SNC

Esse tipo de receptor está presente nos neurônios dos núcleos simpáticos centrais, exercendo ação inibitória, isto é, o estímulo do receptor alfa-2 BLOQUEIA a atividade dos núcleos simpáticos (ação simpaticolítica), diminuindo o tônus adrenérgico.

- BAIXA PROBABILIDADE DE INDUZIR DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA

Pois há grande seletividade em relação ao bloqueio exclusivo dos núcleos simpáticos.

- BRADICARDIA E HIPOTENSÃO

No entanto, esse mecanismo também explica suas principais desvantagens, que são bradicardia e hipotensão.

- USO POR MAIS DE 24H: CHANCE AUMENTADA DE CRISE DE REBOTE

Pacientes que usam a droga em BIC por mais de 24h tem essa chance aumentada. A crise de rebote é caracterizada por HAS, taquicardia e agitação quando reduzimos a dose. Por isso, muitos autores recomendam não usar por mais de 24 horas.

Despertar Diário

- "SUPERFICIALIZAR" O NÍVEL DE CONSCIÊNCIA NA MANHÃ

- DESMAME DE VM

Atualmente, em pacientes sob VM, que estão evoluindo com melhora dos parâmetros respiratórios, recomenda-se utilizar protocolos de sedação intermitente ou 'despertar diário', o que é caracterizado pela diminuição na dose dos sedativos em BIC de modo que o paciente superficialize o nível de consciência no período da manhã, momento em que a rotina da UTI está em seu horário de maior atividade e vigilância. Isso visa preparar melhor o doente para o desmame da VM. Protocolos de despertar diário mostraram reduzir a duração da ventilação mecânica.

Analgesia

- É realizada principalmente com **OPIOIDES!**

Efeitos Positivos

- ✓ **ANALGESIA:** estimulam receptores do SNC que bloqueiam a sensação de dor em nível central.
- ✓ **SEDAÇÃO** (incluindo alívio do desconforto respiratório).
- ✓ **VENODILATAÇÃO SISTÊMICA** mediada por estímulo vagal (com redução do retorno venoso e da pré-carga do VD).

Efeitos Colaterais

- ✓ **NÁUSEAS E VÔMITOS**
- ✓ **DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA**
- ✓ **GASTROPARESIA, ÍLEO PARALÍTICO, RETENÇÃO URINÁRIA** (diminui contração da musculatura lisa visceral).
- ✓ **BRADICARDIA** (exceção é a meperidina, que causa taquicardia)
- ✓ **PRURIDO, BRONCOESPASMO E HIPOTENSÃO** (liberação de histamina por mastócitos)

- ANTÍDOTO: NALOXONE 2MG A CADA 2-3 MINUTOS

Trata-se de um antagonista competitivo dos receptores opioides. Se não houver resposta após uma dose total de 10mg, deve-se considerar outras causas para a depressão respiratória. Na ausência de acesso venoso, pode ser ministrada pelas vias IM, SC, intranasal, sublingual ou até mesmo pelo TOT (nesta última situação fazer dose 2,5x maiores, ou seja, 5mg). Atenção para o fato de que a naloxona pode precisar ser repetida após 30-60 minutos, dependendo da meia-vida do opioide responsável pela intoxicação.

- EVITAR AINES

O risco de hemorragia digestiva e IRA em paciente internados em UTI sempre é mais elevado.

- A potência e a velocidade do início de ação dos opioides tem relação direta com o grau de lipossolubilidade do fármaco específico. Quanto mais lipofílica for a droga, maior será sua penetração no SNC, devido a maior facilidade em cruzar a barreira hematoencefálica. Segue informações básicas a respeito dos principais opioides utilizados em terapia intensiva.

Fentanil

Efeitos Positivos

- ✓ **ANALGÉSICO RÁPIDO** (< 1 min) e **POTENTE** (100x mais potente que a morfina) com **EFEITO SEDATIVO**
- ✓ **CAUSA MENOS HIPOTENSÃO E BRONCOESPASMO**, pois não libera histamina
- ✓ **IDEAL PARA INSTABILIDADE E BRONCOESPASMO**

Efeitos Negativos

- ✓ Altas doses podem causar **RIGIDEZ TORÁCICA**, dificultando adaptação à VM.

Remifentanil

Efeitos Positivos

- ✓ **ANALGÉSICO RÁPIDO** (1-3 min) e **POTENTE** com **EFEITO SEDATIVO**
- ✓ **NÃO SE ACUMULA NA INSUFICIÊNCIA RENAL OU HEPÁTICA**
- ✓ **EFEITO PÓS-DOSE ULTRARRÁPIDO** (**BOM PARA PACIENTES NEUROCRÍTICOS,** pois permite reavaliação rápida e frequente)
- ✓ **BOM PARA PACIENTES COM FALÊNCIA ORGÂNICA** (menor risco de toxicidade)

Efeitos Negativos

- ✓ **RÁPIDO RETORNO DA DOR** após interrupção abrupta

Morfina

Efeitos Positivos

- ✓ Preferencial nos casos de **CONGESTÃO PULMONAR**, pois causa **VENODILATAÇÃO SISTÊMICA E REDUZ PRÉ-CARGA CARDÍACA.**

Efeitos Negativos

- ✓ **EFEITO PROLONGADO** (200-340 min)
- ✓ **ACUMULA METABÓLITOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL E HEPÁTICA** (risco de intoxicação)
- ✓ É o que mais libera histamina (**PRURIDO, BRONCOESPASMO, HIPOTENSÃO**)

Quetamina

"É um agente anestésico que também pode ser usado para analgesia em UTI."

Efeitos Positivos

- ✓ **POTENTE ANALGÉSICO-SEDATIVO "DISSOCIATIVO",** isto é, inibe dor sem deprimir sistema cardiovascular ou drive ventilatório.
- ✓ **REDUZ A TOLERÂNCIA AOS OPIOIDES,** podendo ser utilizado em conjunto nos casos de dor refratária.
- ✓ Promove **BRONCODILATAÇÃO** (muito usado na asma grave)

Efeitos Negativos

- ✓ Pode **AUMENTAR O TÔNUS ADRENÉRGICO,** causando maior consumo miocárdico de oxigênio **(HAS, TAQUICARDIA)**
- ✓ **ACUMULA METABÓLITOS NA INSUFICIÊNCIA RENAL E HEPÁTICA.**

4. CUIDADOS PALIATIVOS E ÉTICA MÉDICA EM UTI

- Uma coisa que devemos entender é que cuidados paliativos significa **DAR CONFORTO! NÃO É SINÔNIMO DE CUIDADOS DE FIM DE VIDA!** Diante da terminalidade da vida, a ÚNICA coisa que devemos oferecer são cuidados paliativos!
- Não obstante, **MESMO QUANDO ESTAMOS DIANTE DE UMA DOENÇA CURÁVEL, PARTE DOS NOSSOS ESFORÇOS DEVE VISAR A PALIAÇÃO** (alívio) dos sintomas!
- Ex: paciente jovem, independente para tudo, que descobriu um glioblastoma agressivo (irressecável, desfecho letal) e quer tentar todas as opções terapêuticas. **QUANDO INICIAR PALIAÇÃO? DESDE O INÍCIO, SEMPRE!**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Estudo VALUE

Estudos identificaram que uma conferência familiar pautada nesse mnemônico apresenta menor incidência de estresse pós-traumático, ansiedade, depressão e uso de psicotrópicos 90 dias após o óbito do paciente.

- ✓ **V:** valorizar o que a família disser
- ✓ **A:** aceitar as emoções expressas e valida-las
- ✓ **L:** Listen
- ✓ **U:** Understand
- ✓ **E:** explicar dúvidas

Conceitos Importantes

Eutanásia

- **O MÉDICO TOMA CONDUTAS COM O INTUITO DE ABREVIAR A VIDA DO PACIENTE** ("suicídio assistido"). No Brasil é crime.

Distanásia

- O médico toma condutas de suporte a vida num paciente em que a possibilidade de sobrevida não mais existe (terapia fútil ou obstinação terapêutica). **PROLONGA O SOFRIMENTO.**

Ortotanasia

- O médico entende a terminalidade do paciente e **NÃO TOMA QUALQUER ATITUDE DIAGNOSTICO-TERAPÊUTICA FÚTIL OU OBSTINADA**, podendo inclusive retirar medidas de suporte à vida previamente instituídas. Possui **RESPALDO ÉTICO.** Adota-se a estratégia denominada **LIMITAÇÃO DOS ESFORÇOS TERAPÊUTICOS (LET).**

Critérios de Terminalidade

Pode ser difícil identificar a terminalidade, porém, existem critérios objetivos aos quais devemos estar atentos. Nos pacientes terminais, devemos sempre ponderar, de forma crítica, se nossas condutas não estão impondo algum grau de distanásia.

- ✓ **CAPACIDADE FUNCIONAL PREJUDICADA**
- ✓ **PROGRESSÃO DA DOENÇA APESAR DO TRATAMENTO**
- ✓ **A REVERSÃO DO QUADRO PODE LEVAR A UM SOFRIMENTO INAPROPRIADO**
- ✓ **PRESENÇA DE FATORES DE MAU PROGNÓSTICO**
- ✓ **EVIDÊNCIA DE DOENÇA EXTENSA OU DUAS OU MAIS FALÊNCIAS ORGÂNICAS IRREVERSÍVEIS**

Uma vez reconhecido o status de terminalidade, não faz sentido propor tratamento invasivo e intenção curativa.

Validade Bioética e Jurídica da Ortotanásia

A bioética possui 4 princípios fundamentais:

Autonomia do Paciente

- **PACIENTE FAZENDO SUAS PRÓPRIAS ESCOLHAS** (desde que não infrinjam a lei) em relação ao seu corpo e cuidados com a saúde.

É o princípio que merece mais destaque no que concerne a ortotanásia. Um indivíduo consciente e em posse de suas faculdades mentais, pode traçar as chamadas **DIRETIVAS ANTECIPADAS DA VONTADE** (DAV): uma declaração, verbal ou escrita, confiada ao médico ou a um representante legal, de que aquela pessoa declina tratamentos fúteis caso seu estado de saúde se deteriore de maneira irreversível. **É COMO SE FOSSE UM PEDIDO DE PROTEÇÃO CONTRA A DISTANÁSIA.**

Beneficiência

- **FAZER BEM AO PACIENTE (PROMOÇÃO DE SAÚDE E BEM-ESTAR)**

Não maleficência

- **NÃO FAZER O MAL (EVITAR DANOS)**

Justiça

- **TRATAMENTO IGUALITÁRIO** para todos os indivíduos

Outros conceitos...

Imperícia: não ter conhecimento técnico e causar dano;
Imprudência: ter conhecimento técnico, mas causar dano;
Negligência: ter conhecimento técnico e causar dano por deixar de tomar uma atitude;

Fases da Assistência Paliativa

Fase 1: espera-se plena recuperação

- Morte pouco provável: priorizar **cuidados curativos**

Fase 2: **resposta ausente ou parcial ao tratamento**

- Morte prevista para dias, semanas ou meses: **priorizar progressivamente cuidados paliativos no lugar dos curativos**.

Fase 3: morte inevitável

- Morte prevista para horas/dias: **cuidados paliativos exclusivos**

Ferramentas de Avaliação Prognóstica

A literatura identifica dois métodos para formulação de prognósticos médicos: predição clínica e uso de instrumentos validados. Ambos não são excludentes e o ideal é, na verdade, associá-los.

(1) **PREDIÇÃO CLÍNICA:** informações acerca do diagnóstico e extensão da doença + experiência do médico (sujeito a viés)

(2) **INSTRUMENTOS VALIDADOS:** são de dois tipos (relacionados a doença de base e relacionados às complicações agudas da doença de base.

Instrumentos Relacionados a Doença de Base

Avaliação de Funcionalidade

O grau de funcionalidade do paciente sempre se relaciona de forma direta com a chance de sobrevida. Há várias escalas validadas: **(1) KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS (KPS); (2) ECOG E (3) PPS.**

Sinais e Sintomas com Valor Prognóstico Individual

Algumas manifestações inespecíficas que podem surgir em qualquer doença crônica avançada mostraram possuir poder de predição prognóstica.

- **CAQUEXIA/ANOREXIA:** no paciente oncológico indica uma sobrevida < 2 meses.
- **DISPNÉIA CONTÍNUA/DELIRIUM IRREVERSÍVEL:** expectativa de sobrevida média < 3 meses.
- Marcadores de sobrevida < 6 meses no câncer: **HIPERCALCEMIA, TEP, KPS < 70, MTX A DISTÂNCIA, DERRAME PERICÁRDICO MALIGNO**. O tratamento específico do câncer na presença de qualquer uma dessas condições não melhora a sobrevida!

Escalas de Cuidados Paliativos

Basta saber que elas existem**, PAP (PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE) E PPI (PALLIATIVE PERFORMANCE INDEX)**.

Instrumentos Relacionados a Complicações Agudas da Doença de Base

- São os escores de gravidade geralmente calculados em UTI: **APACHE, SAPS, SOFA**. Não possuem especificidade para embasar, sozinhos, decisões clínicas no paciente individual, mas são úteis na prognosticação do paciente caso sejam incorporados a uma avaliação multifatorial.

Controle de Sintomas Específicos

Dor

- Seguir o preceito da "**ESCADA ANALGÉSICA**". Em UTI geralmente **OPIOIDES** são necessários.
- **AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS** (clonidina e dexmedetomidina [precedex]) tem ganhado espaço, pois potencializam o efeito dos opioides e ao mesmo tempo ainda tratam/previnem delirium com a vantagem de não deprimir o drive ventilatório.
- A **CETAMINA** em doses sub-hipnítucas constituem uma boa opção analgésica. Entretanto, por induzir sintomas disfóricos (ex: alucinações), geralmente são ministradas em conjunto com os benzodiazepínicos.

Dispneia

- Vale lembrar que o **SUPORTE VENTILATÓRIO INVASIVO NÃO É UMA MEDIDA VOLTADA PARA O CONFORTO DO PACIENTE**. A base da terapia de conforto também são os **OPIOIDES** (classicamente a morfina). Num contexto de ansiedade, benzodiazepínicos são válidos (classicamente midazolam. Segunda escolha: propofol).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Roncos Terminais

- Importante salientar que **NÃO CAUSAM SOFRIMENTO** (surgem em um momento que o sensório já está bastante deprimido)!
- O que **NA VERDADE CAUSA SOFRIMENTO É A TENTATIVA DE ASPIRAR SECREÇÕES DA VIA AÉREA! PORTANTO, NÃO REALIZÁ-LA!** O mais importante é orientar a família que é um evento comum que antecede a morte.
- Seja como for, é muito comum a **PRESCRIÇÃO DE FÁRMACOS QUE DIMINUEM A SECREÇÃO SALIVAR.** Como os roncos terminais são se acompanham de piora da dispneia, **NÃO ESTÁ INDICADO AUMENTAR A DOSE DE OPIOIDE OU SEDATIVO** diante da sua presença.

Delirium

- Geralmente usamos **HALOPERIDOL,** 2,5-5,0mg a cada 20-30 minutos até controle da agitação. Devemos **EVITAR BENZODIAZEPÍNICOS**, exceto naqueles associados a abstinências químicas. **AGONISTAS ALFA-2 ADRENÉRGICOS** podem ser associados. Em caso de delirium refratário a todas as medidas, podemos lançar mão da **SEDAÇÃO PALIATIVA.**

Alterações do Sono

- Priorizar **MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS.**

Xerostomia

- Nem sempre está relacionada a desidratação! Ficar atento a medicações da prescrição que possam causar. O uso de **UMECTANTES LABIAIS** é altamente recomendado. Se o paciente tolerar, a **APLICAÇÃO DE GELO NA CAVIDADE ORAL** é válida.

Fraqueza

- Causas multifatoriais, mas farmacologicamente falando podemos lançar mão de **METILFENIDATO E GLICOCORTICOIDES** (estimulantes).

Sintomas de Difícil Controle: Sedação Paliativa

- **JAMAIS É UM TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA**!
- Exemplos: dor e dispneia incontroláveis com doses altas de opioides, delirium agitado refratário, vômitos incoercíceis, tosse refratária, hemorragias maciças, convulsões refratárias.
- É feita com **BENZODIAZEPÍNICOS**, com preferência para o midazolam. Propofol é uma alternativa e barbitúricos são medida de exceção. Lembre-se que essas drogas não promovem analgesia!
- É claro que existe o **RISCO DE DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA**, mas aqui entra uma questão conhecida como **"DOUTRINA DO DUPLO EFEITO".** Esse efeito colateral acabou sendo um preço a se pagar pelo conforto do doente.
- **NÃO FAZ SENTIDO COLETAR EXAMES NOS PACIENTES EM SEDAÇÃO PALIATIVA** (ex: gasometria).

Retirada de Medidas de Suporte Visando o Conforto

- Nesse caso, estamos nos referindo a condutas como: **(1) SUSPENDER ANTIMICROBIANOS; (2) PARAR DE DIALISAR; (3) EXTUBAÇÃO PALIATIVA.**
- Nas últimas horas de vida o ideal é **RETIRAR TUDO QUE NÃO ESTEJA DANDO CONFORTO AO PACIENTE**, inclusive medicamentos rotineiros, como anti-hipertensivos, insulina, profilaxia de TVP. Qual o sentido de manter esses tratamentos nesse momento?
- Em relação ao **MANEJO DA DIETA**, o que se recomenda é fazer uma **ANÁLISE CRÍTICA**. Se o cateter entérico for motivo de desconforto, retira! Caso contrário, podemos deixa-lo, inclusive com dieta correndo, especialmente nas situações em que a família não aceita a suspensão da dieta.

Table 1. Karnofsky Performance Scale Index (KPS)

Score (category)	Karnofsky
100	Normal; no complaints; no evidence of disease.
90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms.
80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
70	Care for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
60	Requires occasional assistance but is able to care for most of his needs.
50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
40	Disabled; requires special care and assistance.
30	Severely disabled; hospitalization necessary; active supportive treatment is necessary.
20	Very sick; hospitalization necessary; active supportive treatment is necessary.
10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
0	Dead.

PALLIATIVE PERFORMANCE SCALE (PPS)

%	Ambulation	Activity level Evidence of disease	Self-care	Intake	Level of consciousness	Estimated median survival in days (a)	(b)	(c)
100	Full	Normal *No disease*	Full	Normal	Full	NA	NA	108
90	Full	Normal *Some disease*	Full	Normal	Full			
80	Full	Normal with effort *Some disease*	Full	Normal or reduced	Full			
70	Reduced	Can't do normal job or work *Some disease*	Full	As above	Full	145		
60	Reduced	Can't do hobbies or housework *Significant disease*	Occasional assistance needed	As above	Full or confusion	29	4	
50	Mainly sit/lie	Can't do any work *Extensive disease*	Considerable assistance needed	As above	Full or confusion	30	11	41
40	Mainly in bed	As above	Mainly assistance	As above	Full or drowsy or confusion	18	8	
30	Bed bound	As above	Total care	Reduced	As above	8	5	
20	Bed bound	As above	As above	Minimal	As above	4	2	6
10	Bed bound	As above	As above	Mouth care only	Drowsy or coma	1	1	
0	Death							

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

HEPATOLOGIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. BIOQUÍMICA HEPÁTICA

Marcadores de Agressão Hepática

- TGO/TGP

TGP é mais específica, pos TGO também está presente em outros tecidos, como músculo cardíaco e esquelético, rim e cérebro.

- FOSFATASE ALCALINA

Como a fosfatase também é encontrada em outros tecidos, como osso, placente e rim, o mais adequado ao encontrar uma elevação isolada deste marcador, é confirmar sua origem hepática com o aumento concomitante de GGT e/ou 5-nucleotidase, ambas enzimas produzidas e liberadas pelas células epiteliais dos ductos biliares.

- BILIRRUBINA

É marcador de agressão e também de função hepática!

Marcadores de Função Hepática

- ALBUMINA

- TP

- BILIRRUBINA

Investigação

Elevação de Transaminases → Lesão Hepatocelular

- **HEPATITES VIRAIS** (principalmente A, B e C)
- Hepatotoxicidade por **DROGAS OU TOXINAS**
- Doença hepática **ALCOÓLICA**
- Doença hepática **GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**
- Hepatite **AUTOIMUNE**
- **HEMOCROMATOSE** hereditária
- **DOENÇA DE WILSON**
- **CAUSAS RARAS NÃO HEPÁTICAS** que podem causar aumento de transaminases: EBV, CMV, doença celíaca, hipo/hipertireoidismo, deficiência de alfa-1-antitripsina, insuficiência adrenal, desordens musculares.

Elevação de Fosfatase Alcalina → Colestase

- **SOLICITAR GGT (ATENÇÃO PARA O AUMENTO ISOLADO!)**

Para nos certificar que esse aumento é de origem hepática! Entretanto, cuidado com o aumento ISOLADO de GGT! Tem uma especificidade baixa para doença hepática, e, por isso, não deve ser usada como teste de rastreio para hepatopatia na ausência de outras alterações da bioquímica hepática. Também pode aumentar em doença pancreática, IAM, insuficiência renal, DPOC, diabetes, alcoolismo e uso de fármacos, como fenitoína e barbitúricos.

- Solicitar **EXAMES DE IMAGEM** para visualizar vias biliares.
  - ✓ **USG sem dilatação biliar**: **colestase intra-hepática** (colangite biliar primária/colangite esclerosante primária).
  - ✓ **USG: com dilatação biliar**: **colestase extra-hepática** (coledolitíase/colangite esclerosante primária)

O passo seguinte é a solicitação de USG de abdome, uma vez que a dilatação biliar sugere uma causa extra-hepática, como coledocolitíase, malignidade ou colangite esclerosante primária. Exames adicionais, como CPRE e colangiorresonância podem ser importantes. Se não houver dilatação biliar, provavelmente se trata de colestase intra-hepática, devendo ser feita investigação com anticorpo anti-mitocôndria para colangite biliar primária. Se vier negativo, pode-se fazer colangio-RNM pela possibilidade de colangite esclerosante primária. Como o USG pode não identificar a dilatação, a colangite esclerosante primária aparece nas duas possibilidades.

Elevação Isolada de Bilirrubinas

- **Bilirrubina indireta**: **hemólise, Gilbert, Crigler-Najjar I e II.**
- **Bilirrubina direta**: **Rotor e Dubin-Johnson.**

Regras Práticas

- **Aumento de transaminases 10x: LESÃO HEPATOCELULAR**
- **Aumento FA 4 x: LESÃO COLESTÁTICA**
- **Transaminases > 1000 com TGP> TGO: HEPATITE VIRAL AGUDA**
- **TGO > 2x TGP**: **HEPATITE ALCOÓLICA,** com GGT aumentada por outro mecanismo de colestase.

Pegadinhas

(1) **HEPATITE VIRAL AGUDA COM PADRÃO COLESTÁTICO: PENSAR EM HEPATITE A**

(2) **HEPATITE MEDICAMENTOSA COM PADRÃO COLESTÁTICO;**

(3) **HEPATITE VIRAL EM PACIENTE COM OBSTRUÇÃO PRÉVIA DE ÁRVORE BILIAR**

(4) **HEPATITE VIRAL OU COLESTASE EM PACIENTES PORTADORES DE HEMÓLISE CRÔNICA.**

Os primeiros 3 casos aparecem com laboratório dúbio, revelando síndrome hepatocelular e colestase. O quarto exemplo virá com padrão de bilirrubina confuso, revelando elevação importante de BD e BI.

2. HEPATITES VIRAIS AGUDAS

Introdução

Aguda: dura até 6 meses

Crônica: persiste por mais de 6 meses

Fulminante: encefalopatia hepática nas primeiras 8 semanas

É o sistema imunológico que determina o caminho que será percorrido!

- ✓ **Se exacerbado:** fulmina
- ✓ **Se diminuído:** cronifica
- ✓ **Se normal:** tende a evoluir para cura

Evolução

- Contágio → Período de incubação* → Início dos sintomas → **Fase prodrômica** (dias-semanas) → **Fase ictérica** (dias-semanas e presente em no máximo 30% dos casos) → **Fase de convalescença** (dias-semanas).

(*) Período de incubação:

A = **4** semanas **E** = **5**-6 semanas **C** = **7** semanas **B**-D = **8**-12 semanas

DICA PARA RECONHECER UMA HEPATITE AGUDA

TGO/TGP > 10x o normal! *Na hepatite crônica, o aumento é discreto.*

Apresentação

→ **FASE PRODRÔMICA (2-7 dias):**

- Síndrome gripal leve, febre, sintomas intestinais inespecíficos, desconforto em HCD e manifestações imunomediadas (principalmente na hepatite. B com glomerulonefrite, rash, esplenomegalia).

→ **FASE ICTÉRICA (2-6 semanas):**

- Icterícia, colúria (geralmente precede a icterícia), acolia fecal. É uma fase que nem sempre está presente! Sintomas gripais costumam melhorar, mas os gastrointestinais permanecem. Há predomínio de BD, mas em alguns casos pode haver 50% BD e 50% BI. Bilirrubinúria é regra.

→ **FASE DE CONVALESCÊNCIA (2-12 semanas):**

- Melhora clínica lenta e progressiva de todos os sinais e sintomas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Características Gerais

- **LEUCOPENIA "COM LINFOCITOSE"** (infecção VIRAL)
- A biópsia não é indicada! Mas, se fosse feita, mostraria: **NECROSE PERIPORTAL OU EM PONTE,** infiltração mononuclear (linfócitos) panlobular dos espaços-porta, corpúsculos de Councilman, degeneração eosinofílica apoptótica.
- **HIPERGAMAGLOBULINEMIA** discreta é comum, com elevação principalmente de IgM e IgG. IgM é característica da hepatite A.
- Alguns anticorpos também podem positivar, como **antimúsculo liso, FR, FAN, anti-LKM1** (hepatite C) e **anti-LKM3** (hepatite D), **MAS SE A SOROLOGIA VIRAL É POSITIVA, ISSO NÃO PODE TE CONFUNDIR EM PROVA! É VIRAL!**

> Na hepatite alcoólica...
> - LEUCOCITOSE NEUTROFÍLICA (ninguém sabe o porquê, mas o álcool promove uma reação leucemoide importante).
> - NECROSE CENTROLOBULAR (também vale para hepatite isquêmica, medicamentosa, congestiva... Totalmente diferente das virais)

Particularidades da Epidemiologia

- **HEPATITE A:** estava em queda (por melhoria no saneamento básico), até haver novo surto na região Sudeste em 2017. O **SEXO COM INTERCURSO ANAL** ganhou importância na transmissibilidade.

Tratamento

- **SUPORTE (DIETA HIPERCALÓRICA E REPOUSO RELATIVO)**
- **TERAPIA ESPECÍFICA PARA HEPATITES B AGUDA EM FORMA GRAVES E HEPATITE C AGUDA**, para prevenir sua evolução para hepatite crônica.

Complicações

- Hepatite **COLESTÁTICA** | **FULMINANTE** | **RECORRENTE** | **CRÔNICA**
- Fenômenos **AUTOIMUNES**
  - ✓ **Hepatite B: POLIARTRITE, GLOMERULONEFRITE, URTICÁRIA E ANGIOEDEMA;**
  - ✓ **Hepatite C: CRIOGLOBULINEMIA, LÍQUEN PLANO**
- Complicações raras: **ANEMIA APLÁSICA, MIELITE TRANSVERSA, SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ.**

2.1. HEPATITE B

Marcadores Sorológicos

- DNA-HBV (**ÚNICO DNA VÍRUS!)**
  - ✓ HBsAg → anti-HBs
  - ✓ HBeAg → anti-HBe
  - ✓ HBcAg → anti-HBc

Duas coisas importantes: **(1)** anti-HBc IgM marca infecção recente e pode ser encontrado no soro **ATÉ 32 SEMANAS** após a infecção; **(2)** com o surgimento do anti-HBs, inicia-se a fase de convalescença. Surge em média 1-2 meses após início dos sintomas, logo depois ou algumas semanas depois da negativação do HBsAg. Este período é chamado de **JANELA IMUNOLÓGICA**, justificando um pequeno grupo de pacientes com hepatite B aguda HBsAG negativo.

Interpretação das Sorologias

HBsAg + → tem hepatite B (só não sei se é aguda ou crônica)
HBsAg - → pode ser/pode não ser...
Anti-HBc total - → nunca teve hepatite B
Anti-HBc total + → teve contato com o vírus
- **Só IgM +** → hepatite B aguda
- **Só IgG +** → hepatite B antiga (não sei se já curou)

Anti-HBs + → teve hepatite B e curou
Anti-HBs - → teve e ainda tem (hepatite B crônica)

Interpretação	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG**	Anti-HBe	Anti-HBs
Susceptível	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Incubação	(+)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
Fase aguda	(+)	(+)	(+)	(+)	(–)	(–)
Fase aguda final ou hepatite crônica	(+) (+) (+)	(+) (–) (–)	(–) (–) (–)	(+) (+) (+)	(–) (+) (–)	(–) (–) (–)
Início fase convalescente	(–)	(–)	(+)	(+)	(–)	(–)
Imunidade, infecção passada recente.	(–)	(–)	(–)	(+)	(+)	(+)
Imunidade, infecção passada	(–)	(–)	(–)	(+)	(–)	(+)
Imunidade, resposta vacinal	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(+)

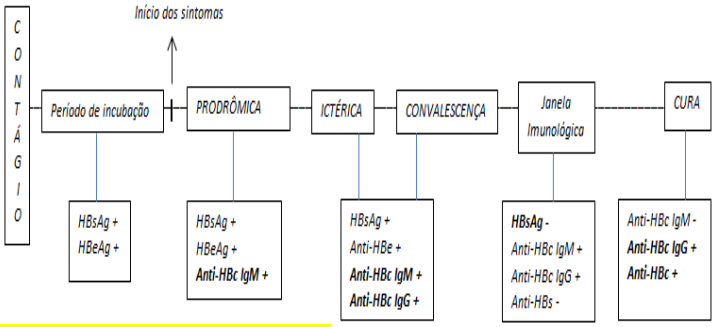
*Perfis sorológicos atípicos podem ser encontrados no curso da infecção pelo HBV, tais circunstâncias necessitam da avaliação de um especialista (hepatologista ou infectologista).
**Devido à pequena disponibilidade comercial deste marcador, pode-se utilizar o anti-HBc total em seu lugar.

Tabela 1 - Marcadores sorológicos na hepatite B

Interpretação	HBsAg	HBeAg	Anti-HBc	Anti-HBc IgM	Anti-HBe	Anti-HBs	ALT	DNA-HBV (UI/mL)
Infecção aguda	+	+	+	+	-	-	Aumentado	alta
HBV com recuperação	-	-	+	-	+	+	Normal	Não detectado
Infecção antiga, oculta, janela imune ou falso-positivo	-	-	+	-	-	-	Normal	Não detectado
Vacinação prévia	-	-	-	-	-	+	Normal	Não detectado
Portador crônico inativo	+	-	+	-	+	-	Normal	<200
Mutantes pré-core ou core-promotor	+	-	+	-	+	-	Normal ou aumentado	≥2000
HBV ativa (perfil clássico)	+	+	+	-	-	-	Normal ou aumentado	≥2000

FASE INICIAL** é a mesma coisa que **FASE REPLICATIVA!
FASE TARDIA** é a mesma coisa que **FASE NÃO REPLICATIVA!

> Pegadinha...
> COMO O FR REPRESENTA UM IGM ANTI-IGG, SUA ELEVAÇÃO PODE LEVAR A RESULTADOS FALSO-POSITIVOS DE ANTI-HBC IGM. Este seria um exemplo de que anti-HBc IgM não fecha absolutamente o diagnóstico de hepatite aguda, mas isso é situação de exceção!



Situações Especiais no Diagnóstico

Teste Rápido

- Podem ser feitos com **FLUIDO ORAL, SORO, PLASMA OU SANGUE TOTAL** e permite a **IDENTIFICAÇÃO DO HBSAG**. Se positivo, encaminhar o paciente para serviço de saúde para confirmar o diagnóstico. Suas indicações são:
  - ✓ Rede de serviços que sem infraestrutura laboratorial
  - ✓ Alguns programas do MS (ex: rede cegonha)
  - ✓ Centro de testagem e aconselhamento (CTA) e unidade de testagem móvel (UTM);
  - ✓ Segmentos populacionais flutuantes;
  - ✓ Populações vulneráveis (ex: HSH, profissionais do sexo, violência sexual, portadores de outras DST, acidentes biológicos ocupacionais);
  - ✓ Parturientes ou puérperas sem testes no pré-natal;

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Resultados Conflitantes (Sorologias Aberrantes)

PRÉ-CORE

- Falha na síntese de HBeAg
- ↑↑↑Transaminases
- HBsAg positivo
- HBeAg negativo
- Confirmação: DNAHBV ↑↑↑
- Mais risco: fulminante, cirrose, câncer

> *"Podemos identificar a replicação também através do **PCR do DNA viral**! Se **> 20.000 cópias = FASE REPLICATIVA**!"*

Isso confunde o médico! O vírus está replicando muito, com transaminases elevadas, mas o HBeAg está negativo! Com isso, há maior risco de evolução para hepatite fulminante. E como detecto isso? Quando o paciente está replicando pra caramba, com PCR lá em cima (> 20.000) e HBeAg negativo! Isso é um paradoxo.

POR ESCAPE

- HBsAg positivo
- Anti-HBs positivo

Menores de 18 Meses e Infecção Oculta Pelo Vírus B (IOB)

- IOB: SITUAÇÃO EM QUE A HBSAG É NEGATIVO, MAS EXISTE A SUSPEITA DE QUE O PACIENTE ESTEJA INFECTADO PELO VÍRUS. Nesse caso, **TAMBÉM SE ORIENTA A PESQUISA DO HBV-DNA**. Os indivíduos com maior probabilidade de IOB são: usuários de drogas injetáveis, portadores de HCV, hemodialisados e indivíduos vivendo em áreas endêmicas para a infecção pelo HBV que apresentarem o HBsAg não reagente. No caso de suspeita, solicitar CV! Se positiva, amostra ragente para HBV que confirma o infecção oculta.

Nessa faixa etária, as crianças podem apresentar anticorpos contra o vírus, de origem materna. Por isso, após a identificação do HBsAg por imunoensaio, não se orienta a pesquisa do anti-HBc, mas a detecção direta do DNA do vírus através do diagnóstico molecular por PCR (no sangue ou no fígado) ou por técnica de DNA-ramificado.

Biópsia e Diagnóstico de Hepatite B

- EM GERAL, NÃO EXISTE NECESSIDADE DE BX HEPÁTICA PARA O DIAGNÓSTICO! Clínica + laboratório costumam fechar!

- Se realizarmos, entretanto, por algum motivo, como diagnóstico duvidoso ou desejo de excluir outra causa hepática, existe um achado histopatológico mais específico que são as **GROUND-GLASS INCLUSIONS (INCLUSÕES EM VIDRO FOSCO)**. Podem ser encontradas na fase aguda ou crônica.

Manifestações Clínicas

Costumam ser mais intensas quando comparadas com hepatites A e C.

- **EXTRAHEPÁTICAS** (10-20% dos pacientes)
  - ✓ **POLIARTERITE NODOSA (!!!)**
  - ✓ **GLOMERULONEFRITES**: membranosa é a mais comum;
  - ✓ **ACRODERMATITE PAPULAR (DOENÇA DE GIANOTTI-CROSTI)**: erupção maculopapular, eritematosa, não pruriginosa e simétrica sobre face, membros e nádegas que persiste por 15-20 dias. Mucosas são poupadas e é comum adenopatia inguinal e axilar.

Complicações

- **HEPATITE FULMINANTE**
  - ✓ Evolui para encefalopatia em até 8 semanas
  - ✓ Alto índice de mortalidade ("a gravidade do dano hepático está intimamente relacionada com o grau de desaparecimento do HBV: ocorre desenvolvimento precoce do anti-HBc, antiHBe e anti-HBs.")
- **DESENVOLVIMENTO DE HEPATITE CRÔNICA**
  - ✓ Adultos : 1 – 5%
  - ✓ Crianças: 20 – 30%
  - ✓ RN: 90%

Tratamento

O tratamento da hepatite B aguda deve ser **APENAS SINTOMÁTICO.** Recomenda-se **REPOUSO RELATIVO ATÉ NORMALIZAÇÃO DAS AMINOTRANSFERASES**, embora não haja necessidade de repouso forçado. **EVITAR ÁLCOOL POR NO MÍNIMO 6 MESES** é importante. **SEM RESTRIÇÕES QUANTO A DIETA**, apesar de comumente se recomendar hipercalórica, pobre em gordura e rica em carboidratos. **CURA ESPONTÂNEA SE DÁ EM 80% DOS CASOS**, portanto não existem evidências de que o uso de interferon possa reduzir as chances de cronificação. Entretanto, nos **CASOS GRAVES** (**HEPATITE FULMINANTE, COAGULOPATIAS OU ICTERÍCIA POR MAIS DE 14 DIAS**), fica indicado o suporte intensivo, associado a uma das drogas orais disponíveis para o tratamento (**TENOFOVIR, ENTECAVIR**...). **NÃO HÁ NECESSIDADE DE CORTICOTERAPIA.**

Transmissão

- **SEXUAL:** mais importante
- **VERTICAL:** cai mais nas provas (se HBeAg + = risco de transmissão de 90%; se HBeAg - = 15%) → ocorre principalmente no MOMENTO DO PARTO! Mais raramente por via transplacentária. A operação cesariana não se mostrou eficaz em eliminar o risco de transmissão perinatal.
  - ✓ **NÃO HÁ INDICAÇÃO ABSOLUTA DE CESÁREA**
  - ✓ **O ALEITAMENTO É PERMITIDO**
  - ✓ **Profilaxia pós-exposição para o RN: VACINA + IMUNOGLOBULINA (SÍTIOS ≠) DE PREFERÊNCIA NAS PRIMEIRAS 12 HORAS DE VIDA.**
- **Outras: PERCUTÂNEA** (usuários de drogas IV, manicures, acupuntura, piercing), **TRANSFUSÃO** (risco irrisório atualmente**), TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS, CONTATO INTERPESSOAL MUITO PRÓXIMO** (transmissão horizontal).

Profilaxias

- **Pré-exposição: VACINA**
- **Pós-exposição: VACINA + IMUNOGLOBULINA**

Vacina

- **3 DOSES: 0-1-6 MESES (UNIVERSAL).** Antigamente, era só para quem tinha risco (mudou em Janeiro de 2016).
- Composta pelo **HBSAG RECOMBINANTE**. A soroconversão é menos eficaz em obesos, fumantes, idosos e imunodeprimidos, mas em geral induz imunidade em 90-95% dos casos.
- **TÍTULOS MAIORES QUE 10 UI/ML DE ANTI-HBS GERALMENTE NÃO INDICAM DOSES DE REFORÇO**, exceto em alguns grupos de mais risco, como profissionais de saúde. **NESSES CASOS, SE NÃO SOROCONVERTEU, REVACINAR COM MAIS 3 DOSES**. **Exceção:** aqueles que já tenham realizado o esquema completo há muito tempo e que sejam atualmente anti-HBs negativos. Nesse caso, pode-se aplicar apenas uma dose e repetir a sorologia 1 mês após. Caso positiva, considerar vacinado. Caso negativa, manteríamos o raciocínio, tradicional, completando o esquema.

ATENÇÃO!

Para profissionais soronegativos que só realizaram teste sorológico muitos anos após a série vacinal original, uma dose adicional de vacina deve ser administrada e seguida de retestagem 4-8 semanas após. Se a sorologia for positiva, o profissional será considerado imune; se negativa, deverá completar o esquema com mais duas doses da vacina.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **Esquemas especiais:**
  - ✓ **< 5 anos:** 1 ao nascer + 3 penta (2, 4 e 6 meses). Se não recebeu a 1ª dose isolada antes de 1 mês, faz só na forma de pentavalente mesmo.
  - ✓ **Imunodeprimido, IRC*, TX:** 4 doses duplas (dose dobrada) 0-1-2-6 meses. Se não responder (anti-HBs < 10), revacinar com mais 3 doses.
    (*) Em IRC em diálise, tem que acompanhar com anti-HBs anual! Se menor que 10: faz outra dose (conceito para R3).
  - ✓ **Anti-HBs negativo após 3 doses: REVACINAR! Se não negativar mesmo assim após a revacinação: NÃO RESPONDEDOR A VACINA.** Não é pra ficar fazendo inúmeros esquemas até um dia positivar!

Imunoglobulinas

- Imunoglobulina hiperimune (IGHAHB) possui **ALTOS TÍTULOS DE ANTICORPOS ESPECÍFICOS (ANTI-HBS)**. Está disponível nos CRIE. É aplicada via IM. Sua indicação básica é: pessoas **NÃO VACINADAS, APÓS EXPOSIÇÃO** ao vírus da hepatite B, diante de 5 situações:

(1) PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PERINATAL

- ✓ Nos filhos de mãe HBsAg positivas, deve ser feita **VACINA E IMUNOGLOBULINA NAS PRIMEIRAS 12-14 HORAS APÓS O NASCIMENTO.** Nessas condições, a proteção conferida contra transmissão no momento do parto é superior a 90%.

GESTANTE COM HBSAG + (sempre solicitar HBeAg, CV-HBV e AST)

- ✓ Se HBeAg +: **TENOFOVIR A PARTIR DE 28-32-SEMANAS**
- ✓ Se HBeAg negativo, mas CV > 200.000 ou AST > 2x: **TENOFOVIR A PARTIR DE 28-32 SEMANAS**

(2) VÍTIMAS DE ACIDENTE COM MATERIAL BIOLÓGICO POSITIVO OU SUSPEITO PARA HBV, SEM VACINAÇÃO PARA HEPATITE B

Situação Exposto	Fonte HBSAG (+)	Fonte HBSAG (-)	Fonte Desconhecido
	Paciente-fonte:		
SITUAÇÕES VACINAL E SOROLÓGICA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE EXPOSTO:	HBsAg positivo	HBsAg negativo	HBsAg desconhecido ou não testado
Não Vacinado	IGHAHB + iniciar vacinação	Iniciar vacinação	Iniciar vacinação [1]
Com vacinação incompleta	IGHAHB + completar vacinação	Completar vacinação	Completar vacinação [1]
Previamente vacinado			
• Com resposta vacinal conhecida e adequada (≥ 10mUI/ml)	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica	Nenhuma medida específica
• Sem resposta vacinal após a 1ª série (3 doses)	IGHAHB + 1 dose da vacina contra hepatite B ou IGHAHB (2x) [2]	Iniciar nova série de vacina (3 doses)	Iniciar nova série de vacina (3 doses) [2]
Sem resposta vacinal após 2ª série (6 doses)	IGHAHB (2x) [2]	Nenhuma medida específica	IGHAHB (2x) [2]
• Resposta vacinal desconhecida	Testar o profissional de saúde:	Testar o profissional de saúde:	Testar o profissional de saúde:
	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica	Se resposta vacinal adequada: nenhuma medida específica
	Se resposta vacinal inadequada: IGHAHB + 1 dose da vacina contra hepatite	Se resposta vacinal inadequada: fazer nova série de vacinação	Se resposta vacinal inadequada: fazer nova série de vacinação

(*) VACINA E IMUNOGLOBULINA DEVEM SER APLICADAS EM ATÉ 7 DIAS DA EXPOSIÇÃO (!!!), IDEALMENTE DENTRO DAS PRIMEIRAS 24 HORAS.

(**) Associa a imunoglobulina se o paciente-fonte for de alto risco para hepatiteB, como HSH, usuário de drogas IV, etc.

(***) IGHAHB 2x = duas doses para hepatite B com intervalo de 1 mês entre elas. Essa opção deve ser indicada para aqueles que já fizeram duas séries de 3 doses da vacina, mas não apresentaram resposta vacinal, ou apresentam alergia grave à vacina.

(3) COMUNICANTES SEXUAIS DE CASOS AGUDOS DE HEPATITE B

- ✓ Caso a pessoa exposta seja susceptível, estão indicadas a **VACINA + IGHAHB, NO MÁXIMO 14 DIAS ATÉ A EXPOSIÇÃO** (a tolerância de tempo nos quadros sexuais é maior que nos quadros de exposição perinatal e ocupacional).

(4) VÍTIMA DE ABUSO SEXUAL

- ✓ Devido a dificuldade prática de comprovar que o agressor seja uma fonte positiva, o PNI recomenda o uso de **VACINA + IMUNOGLOBULINA EM TODAS AS VÍTIMAS NÃO IMUNIZADAS** com esquema vacinal incompleto ou que não conhecem estado vacinal. Fazer **IDEALMENTE NAS PRIMEIRAS 48H E NO MÁXIMO ATÉ 14 DIAS.** Se o sexo foi com preservativo ou se há exposição crônica ao agressor, não precisa!

(5) IMUNODEPRIMIDOS APÓS EXPOSIÇÃO DE RISCO

- **MESMO QUE PREVIAMENTE VACINADOS,** fazer **IMUNOGLOBULINA**, pois a resposta a vacinação pode ter sido incompleta!

2.2. HEPATITE D

- **RNA** vírus
- Endêmica no **MEDITERRÂNEO/AMAZÔNIA**
- É um vírus **DEFECTIVO** (precisa do vírus B para se replicar)
- A melhor forma de prevenção é a **VACINAÇÃO PARA O VÍRUS B.**
- Diagnóstico sorológico: **ANTI-HDV POSITIVO + HBSAG POSITIVO.**

As vezes o anti-HDV IgM demora 30-40 dias da exposição para positivar. Isso explica alguns casos de hepatite D com anti-HDV negativo. Nesses casos, o diagnóstico pode ser feito pelo HDVAg (antígeno delta). O HDV-RNA pode ser dosado em alguns laboratórios.

- Alguns casos são **ANTI-LKM-3 POSITIVOS**!
- Transmissão: principalmente **SEXUAL**
- Tratamento de **SUPORTE.** Interferon peguilado por 1 ano é uma opção.
- Prevenção é a mesma do vírus B! Vacinação!

Coinfecção

- D e B agudas ("adquire as duas juntas")
- **NÃO AUMENTA O RISCO DE CRONICIDADE**, uma vez que a persistência do HDV depende da presença do HBV!
- Só piora o prognóstico (aumento da chance de fulminar) da hepatite B aguda nos usuários de droga injetável.

Superinfecção

- B crônica ("tem hepatite B crônica e depois adquire a C")
- **↑RISCO DE FULMINAR (20% DOS CASOS) E ↑RISCO DE CIRROSE!**

Formas	HBsAg	Anti-HBc Total	Anti-HBc IgM	Anti- HDV Total	Anti-HBs
Coinfecção	+	+	+	+	-
Superinfecção	+	+	-	+	-
Cura	-	+	-	+	+

Superinfecão: *anti-HDV total positivo as cutas de IgM/IgG*
Cura: *anti-HDV total positivo as cutas de IgG, somente*

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2.3. HEPATITE A

- **TRANSMISSÃO: FECAL-ORAL**, mas também pode ocorrer por **TRANSFUSÃO E VIA SEXUAL** (raro). Acomete tipicamente **CRIANÇAS 5-14a.**
- **INCUBAÇÃO**: vírus no sangue e fezes **(↑VIREMIA = PERÍODO DE MAIOR INFECTIVIDADE E MAIOR RISCO DE TRANSMISSÃO** – 2 semanas antes até 7 dias depois da icterícia)
- Sintomas = anti-HAV IgM + (aos poucos evolui para IgG)

Obs: SE IGM E IGG POSITIVOS, CONTINUA SENDO HEPATITE A AGUDA! IGG NÃO DÁ DIAGNÓSTICO! Só me diz se a pessoa já teve a doença ou se já foi vacinada. Inclusive, resolvido o quadro de hepatite A, o anti-HAV IgG fica positivo no sangue por tempo longo e indeterminado.

- A doença traz **IMUNIDADE PERMANENTE**: quem teve hepatite A uma vez, nunca mais a terá! Adultos e imunodeprimidos podem fazer formas mais graves.
- **O ISOLAMENTO ESTÁ INDICADO POR ATÉ 7-15 DIAS** após o surgimento da icterícia (7 dias pelo Nelson e 15 dias pelo MS).
- **FORMAS CLÍNICAS:**
  - ✓ **ASSINTOMÁTICA** (maioria);
  - ✓ **COLESTÁTICA** (hepatite mais relacionada com essa fase/a icterícia costuma durar mais tempo) **(!!!)**
  - ✓ **RECIDIVANTE;**
  - ✓ **FULMINANTE** (TAP alargado).
- **TRATAMENTO: SUPORTE!**
- **PROFILAXIA: VACINA: SBP** = 2 doses aos 12 e 18 meses. **MS** = 1 dose aos 15 meses, podendo ser feita até 5 anos incompletos.

Pré-Exposição

- ✓ **< 1 ano, imunodeprimido, portador de doença crônica ou viagem de urgência (< 2-4 semanas, pois não dá tempo da vacina exercer efeito): IMUNOGLOBULINA**
- ✓ **≥ 1 ano: VACINA**

Pós-Exposição

- ✓ **< 1 ano ou imunodeprimido: IMUNOGLOBULINA ATÉ 14 DIAS APÓS EXPOSIÇÃO**
- ✓ **≥ 1 ano: VACINA + IMUNOGLOBULINA (OPCIONAL) ATÉ 14 DIAS APÓS EXPOSIÇÃO**

Obs 1: a partir dos 40 anos, como faltam trabalhos comparando a eficácia da IG ou vacina, sempre fazer os dois. **Obs 2:** se passar de 2 semanas, considerar vacina em maiores de 1 ano e provável exposição futura.

Imunoglobulina: possui feito temporário (3 meses), com necessidade de ser repetida em exposições prolongadas.

2.4. HEPATITE E

- Pouco cai em prova, mas tem que guardar que **É TUDO IGUAL A HEPATITE A** (mesma transmissão, vírus parecido, etc).
- **GRÁVIDAS: FULMINA EM 20% DOS CASOS**
- Transmissão fecal oral/RNA vírus/endêmica na Índia
- Estudos recentes descobriram um **GENÓTIPO (3 E 4) QUE PODE CRONIFICAR**

2.5. HEPATITE C

- **MAIORIA NÃO IDENTIFICA FORMA DE CONTÁGIO** e **80% DOS CASOS SÃO ASSINTOMÁTICOS**. É **RARÍSSIMO DE FULMINAR** e Como a maioria não desenvolve sintomas, o **DIAGNÓSTICO NÃO COSTUMA SER FEITO NA FASE AGUDA.**

DIAGNÓSTICO:

1º passo: ANTI-HCV (método ELISA)
- Não me diz se a infecção é aguda ou crônica
- É um método de TRIAGEM
- Se negativo: excluo hepatite C
- Se positivo, pode indicar **(1)** hepatite C em atividade, seja ela aguda ou crônica; **(2)** cicatriz sorológica (cura); **(3)** falso-positivo (alcoólatras ou doença auto-imune).

2º passo: HCV-RNA via PCR QUANTITATIVO
- Se positivo: diz que o vírus está circulando! Não diz se a hepatite é aguda ou crônica!
- Não existe mais esse negócio de RIBA ou PCR qualitativo!

O anti-HCV é feito por testes que são capazes de detectar o anticorpo 8 semanas após a exposição, coincidindo com o quadro clinicolaboratorial de hepatite aguda. Entretanto, o **ANTI-HCV PODE FICAR NEGATIVO POR MESES APÓS A FASE AGUDA**. Por isso é importante retestar na fase de convalescença ou dosar o HCV-RNA pela técnica de PCR, inclusive para afastar os casos de anti-HCV positivos.

HEPATITE C OU HEPATITE AUTOIMUNE? CUIDADO!

Existe certa sobreposição sorológica nessas entidades! ALGUNS CASOS DE HEPATITE C SÃO ANTI-LKM1 POSITIVO, mesmo este sendo um anticorpo típico da hepatite autoimune tipo II. Por outro lado, ALGUNS CASOS DE HEPATITES AUTOIMUNES TAMBÉM SÃO ANTI-HCV POSITIVOS. Nessas situações DOSAR SEMPRE O HCV-RNA, que se for positivo, indica hepatite C!

"Em menores de 18 meses, a preferência é sempre pelo HCV-RNA, já que um anti-HCV positivo pode refletir apenas a passagem dos anticorpos maternos."

- **COMPLICAÇÕES:**
  - ✓ **HEPATITE CRÔNICA**: 80-90% (é a que **MAIS CRONIFICA**)
  - ✓ **EXTRA-HEPÁTICAS: CRIOGLOBULINEMIA MISTA TIPO II, GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPROLIFERATIVA**, líquen plano, porfiria cutânea tarda, artrite, tireoidite autoimune, PTI, AHAI.
- **CONCEITOS IMPORTANTES:**
  - ✓ **RISCO DE TRANSMISSÃO SEXUAL E VERTICAL MÍNIMO**, diferente da hepatite B
  - ✓ O grupo de maior prevalência é o de **USUÁRIOS DE DROGAS INJETÁVEIS.**
  - ✓ Por cronificar muito, **EXIGE TRATAMENTO ANTIVIRAL, INDEPENDENTE DA GRAVIDADE!** Com tratamento, a taxa de evolução para a forma crônica cai de 80-90% para 5%. A resposta virológica sustentada (RVS) alcança 80-98%. O problema é identificar a doença na fase aguda...
  - ✓ Cuidado para não confundir: **HEPATITE C = ANTI-LKM1 E HEPATITE D = ANTI-LKM3.**
- **TRATAMENTO:** para TODOS! Veremos mais detalhes adiante...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3. HEPATOPATIAS VIRAIS CRÔNICAS

Introdução

- Hepatite viral que **DURA MAIS DE 6 MESES;**
- **Vírus C:** principal causa de **CIRROSE E TRANSPLANTE;**
- **Vírus B**: principal causa de **HEPATOCARCINOMA.**
- **FADIGA** geralmente é o principal sintoma!
- **Tratamento** geralmente está indicado nos pacientes que apresentam **(1) TRANSAMINASES ELEVADAS**; **(2) SINAIS DE REPLICAÇÃO VIRAL** (HBeAg positivo | HBV-DNA elevado); **(3) BIÓPSIA MOSTRANDO INFLAMAÇÃO ATIVA/FIBROSE**.

Complicações

- **CIRROSE HEPÁTICA** pós-necrose;
- **HEPATOCARCINOMA;**
- **FENÔMENOS AUTO-IMUNES**
  - ✓ **Hepatite B:** síndrome nefrótica (nefropatia membranosa) e PAN clássica.
  - ✓ **Hepatite C:** crioglobulinemia mista tipo II (vascular), síndrome nefrótica por GN membranoproliferativa (mesangiocapilar), liquen plano (principalmente formas mucosas) e porfiria cutânea tardia.

Avaliação Inicial

Em um primeiro momento, precisamos perceber qual o grau da agressão atual, até porque isso pode impactar na decisão pelo início de um tratamento antiviral específico.

- **MELHOR RESPOSTA TERAPÊUTICA**
  - ✓ **Replicação viral**
  - ✓ **Inflamação ativa**
  - ✓ **Fibrose ou cirrose no fígado**

As melhores respostas terapêuticas são obtidas com esses 3 casos acima. Isso é muito cobrado em prova!

- SOLICITAR TRANSAMINASES > MARCADORES DE REPLICAÇÃO > MARCADORES DE CIRROSE

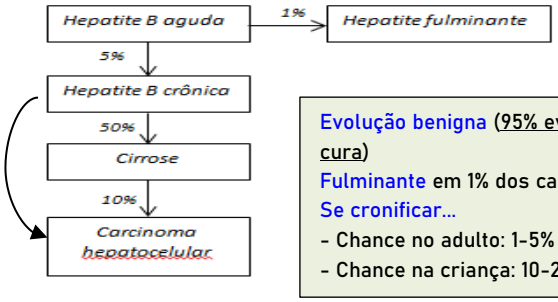
Assim, o primeiro exame a ser solicitado para avaliar se há ou não hepatite em atividade é a dosagem de transaminases. Juntamente com elas, pedimos marcadores de replicação viral (HBeAg, HBV-DNA) e outros para avaliar a presença ou não de cirrose (albumina, TAP, bilirrubina, contagem de plaquetas.

- BIÓPSIA HEPÁTICA EM CASOS SELECIONADOS!

- ✓ Métodos não invasivos de avaliação da lesão hepática tem ganhado espaço, mas ainda é feita em alguns casos.
- ✓ Auxilia na indicação do início da terapia;
- ✓ Tem função diagnóstica (identifica diagnósticos diferenciais como hepatopatia alcoolica, Wilson, etc.)
- ✓ Permite a análise histopatológica do GRAU de atividade necroinflamatória e do ESTÁGIO de fibrose/cirrose, através de alguns escores (Metavir*, ISHAK e o da Sociedade Brasileira de Patologia).

ATIVIDADE HISTOLÓGICA	ATIVIDADE HISTOLÓGICA	FIBROSE	FIBROSE
A0	AUSENTE	F0	AUSENTE
A1	ATIVIDADE LEVE	F1	FIBROSE PORTAL SEM SEPTOS
A2	ATIVIDADE MODERADA	F2	FIBROSE PORTAL COM RAROS SEPTOS
A3	ATIVIDADE INTENSA	F3	NUMEROSOS SEPTOS SEM CIRROSE
		F4	CIRROSE

3.1. HEPATITE B



Evolução benigna (95% evoluem para cura)
Fulminante em 1% dos casos...
Se cronificar...
- Chance no adulto: 1-5%
- Chance na criança: 10-20%

Conceitos

- **O RISCO DE CÂNCER É MAIOR NA HEPATITE B** quando comparada com a C, pois **PODE HAVER CHC SEM PASSAR NECESSARIAMENTE POR CIRROSE.**
- **CRONIFICA EM APENAS 5%** dos casos (mas em **RN = 95%**!)
- É a hepatite com **MAIOR CHANCE DE FULMINAR**, pois é um DNA vírus complexo com 3 antígenos diferentes (maior chance de agressão pelo sistema imunológico).

História Natural

Fase 1: Imunotolerância

Sistema imune ainda atordoado, não iniciou agressão.

- Alta replicação viral com baixa atividade imune
- Alta transmissibilidade
- **HBEAG REAGENTE**
- **HBV-DNA ELEVADO**
- **TRANSAMINASES NORMAIS**

Fase 2: Imunoclearence/Imunorreativa/Imunoativa

Sistema imune acorda e inicia a agressão.

- Replicação viral e atividade imune intensas
- Biópsia pode mostrar necroinflamação
- Se não tratada metade vira cirrose ou CHC
- **HBEAG REAGENTE**
- **HBV-DNA EM DECLÍNIO**
- **TRANSAMINASES PODEM APRESENTAR FLUTUAÇÕES**

Fase 3: Portador Inativo

Sistema imune consegue conter parcialmente o vírus. Doença se acalma.

- Baixa replicação em virtude da atividade imune
- Pode ter agudização por exacerbação do sistema imune
- **NÍVEIS MUITO BAIXOS DE HBV-DNA**
- **TRANSAMINASES NORMALIZANDO**
- **SOROCONVERSÃO DE ANTI-HBE** (começa a positivar)

Fase 4: Reativação

- Pode ocorrer por **IMUNODEPRESSÃO OU MUTAÇÕES VIRAIS** (ex: pré-core).

Fase 5: HBsAg não reagente

O **SISTEMA IMUNE VENCE O VÍRUS**, mas mesmo assim ainda há essa possibilidade.

- Há ainda possibilidade de baixa replicação viral.

Tratamento

Como já foi visto, os pacientes que mais se beneficiam do tratamento são aqueles com replicação viral, inflamação ativa e fibrose/cirrose no fígado.

Indicações

Dependendo do Laboratório

- ✓ **HBEAG POSITIVO E ALT > 2X**
- ✓ **ADULTO > 30A COM HBEAG POSITIVO**
- ✓ **HBEAG NEGATIVO, MAS HBV > 2.000 UI E ALT>2X**

Independente de HBEAG e DNA-HBV

- ✓ **HISTÓRIA FAMILIAR DE CHC;**
- ✓ **MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS;**
- ✓ **COINFECÇÃO COM HIV OU HCV;**
- ✓ **HEPATITE AGUDA GRAVE** (icterícia/coagulopatia > 14 dias)
- ✓ **REATIVAÇÃO DE HEPATITE B CRÔNICA;**
- ✓ Já estar em **CIRROSE OU INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA;**
- ✓ Biópsia demonstrando **METAVIR > A2/F2 OU ELASTOGRAFIA > 7,0 KPA;**
- ✓ Prevenção de **REATIVAÇÃO VIRAL EM PACIENTES QUE IRÃO RECEBER TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA (IMSS) OU QUIMIOTERAPIA (QT)** → iniciar idealmente 1 semana antes
  - Anti-CD20 (rituximab, ofatumumabe)
  - Anti-CD52 (alentuzumabe)
  - Derivados da antraciclina (doxorrubicina, epirrubicina)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Opções

Alfapeginterferona

- CITOCINA ANTIVIRAL e imunomoduladora

- Reservada **PARA TRATAMENTO ALTERNATIVO SE HBEAG +**

- Pode ser usado em HBEAG reagente que queiram um tratamento de curta duração (48 semanas). **O TRATAMENTO É FEITO UMA ÚNICA VEZ! 48 SEMANAS!** Feito via SC. Doses semanais. Se não soroconverter o anti-HBs, trocar a terapia por tenofovir ou entecavir.

- Se HBV-DNA > 20.000, pensar em substituir o tratamento por entecavir ou tenofovir.

- Contraindicações: uso atual de álcool, cardiopatia, tireoidopatia, neoplasia recente, distúrbios hemorrágicos, doenças autoimunes (todas não controladas), gestação e insuficiência hepática (isso mesmo! Se ativar o sistema imune, mais agressão ocorrerá nesse fígado que já está insuficiente).

Tenofovir → TRATAMENTO DE 1ª LINHA!

- **ANÁLOGO DE NUCLEOTÍDEO** que bloqueia transcriptase reversa

- Feito via oral (300mg/dia) e por **TEMPO INDETERMINADO**, diferente da alfapeginterferona.

- Contraindicações: DRC, osteoporose ou doenças do metabolismo ósseo, terapia antirretroviral com didanosina, cirrose hepática (relativa). Menos eficaz em menores de 18 anos.

- **USAR COM CAUTELA EM CIRRÓTICOS**. Quando possível, substituir por entecavir.

Entecavir

- **ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDEO** que bloqueia efeitos da DNA polimerase.

- Usado **QUANDO HOUVER CONTRAINDICAÇÕES AO TENOFOVIR**

- **PRIMEIRA LINHA PARA PREVENÇÃO DA REATIVAÇÃO/ IMUNOSSUPRESSÃO E QT (!!!).** Iniciar o tratamento 1 semana antes, ou pelo menos, concomitantemente.

- **EVITA-SE O USO EM PACIENTES QUE JÁ EXPERIMENTARAM ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO**, como lamivudina e telbivudina, uma vez que apresenta eficácia reduzida quando há presença de mutações, encontradas especialmente nesses pacientes.

- Feito por via oral (0,5-1,0mg/dia) e também por **TEMPO INDETERMINADO**, dependendo da conversão sorológica.

- Contraindicações: gestação. Menos efeito em menores de 16 anos.

Objetivos

- **PERDA SUSTENTADA DO HBSAG, COM OU SEM SOROCONVERSÃO PARA ANTI-HBS**, porém isso raramente é alcançado. Nesses casos de HBsAg persistente, buscar como desfecho alternativo:

  - ✓ **SOROCONVERSÃO PARA ANTI-HBE**
  - ✓ **NORMALIZAÇÃO DE TRANSMINASES**
  - ✓ **HBV-DNA < 2.000**

Acompanhamento

- É feito de forma **ANUAL**.

- Se em uso de alfapeguinterforna: hemograma a cada 12 semanas, TGO/TGP a cada 4 semanas e GJ/TSH/T4 a cada 12 semanas.

Situações Especiais

Imunossupressão e QT

- Por alto risco de reativação viral, tem que fazer a profilaxia. **ENTECAVIR** é a escolha e deve ser feito **ANTES** da terapia imunossupressora. **LAMIVUDINA É OPÇÃO** se o entecavir não estiver disponível.

- **Escala de risco de reativação e necessidade de profilaxia: anti-CD20 e/ou anti-CD52** (alto risco = fazer profilaxia) > **anti-TNF, corticoide de manutenção em dose baixa** (médio risco = fazer profilaxia ou preemptiva) > **corticoide dose ataque** (baixo risco = nenhuma profilaxia).

- A profilaxia (antes da reativação) ou a terapia preemptiva (após a reativação) devem ser mantidas **POR 6-12 MESES APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO COM IMUNOSSUPRESSOR.**

Coinfecção HBV/HIV

- Usar **TENOFOVIR**. Serve para ambos. A indicação independe do CD4.

Coinfecção HBV/HDV

- Administração simultânea de **ALFAPEGUINTERFERONA + ANÁLOGO DE NUCLEOSÍDEO (TENOFOVIR/ENTECAVIR) POR 48 SEMANAS**, podendo se renovar por mais 48 semanas a depender da avaliação clínica e laboratorial.

3.2. HEPATITE C

Conceitos

- **80% evoluem para hepatite crônica** → cirrose (30%) → CA (10%)

- 20% evoluem para cura

- É a **FORMA QUE MENOS FULMINA** (vírus ↑mutante = dificuldade de agressão pelo sistema imunológico) e que **MAIS CRONIFICA**.

- Em **40% DOS CASOS NÃO SE SABE A FORMA DE CONTÁGIO**

- **O GENÓTIPO MAIS FREQUENTE (E + GRAVE) É O 1!**

Manifestações Extra-Hepáticas

- **CRIOGLOBULINEMIA MISTA** (!) GN **MESANGIOCAPILAR, LÍQUEN PLANO, PORFIRIA CUTÂNEA TARD**A.

Diagnóstico

1º passo: ANTI-HCV

- Não me diz se a infecção é aguda ou crônica

- É um método de **TRIAGEM**

- **Se negativo:** excluo hepatite C

- **Se positivo,** pode indicar (1) hepatite C em atividade, seja ela aguda ou crônica; (2) cicatriz sorológica (cura); (3) falso-positivo (alcoólatras ou doença auto-imune).

2º passo: PCR QUANTITATIVO HCV-RNA

- **Se positivo:** diz que o vírus está circulando! Não diz se a hepatite é aguda ou crônica!

- Não existe mais esse negócio de RIBA ou PCR qualitativo!

- Em pacientes anti-HCV positivo e HCV-RNA negativo, repetir o exame em 6 meses. Em imunossuprimidos, solicitar o HCV-RNA independente do resultado do anti-HCV.

Quanto tratar?

- Mudou... **TRATAR SEMPRE!** Se aguda ou crônica! **INDEPENDE DO ESTADIAMENTO DA FIBROSE!** Ver na próxima página os esquemas!

Objetivo do tratamento?

ALCANÇAR A RVS (resposta virológica sustentada) = **HCV-RNA INDETECTÁVEL POR:**

  - ✓ **24 SEMANAS** em esquemas **COM INTERFERON**
  - ✓ **12 OU 24 SEMANAS SEM INTERFERON**

- Cura não confere imunidade, pode haver reinfecção!

Preditores de ↓RVS

- Genótipo 1 (!), metavir ≥ F3, cirrose, HCV-RNA ≥ 600.000, homens, idade < 40 anos, obesidade, negros americanos.

Preditores de ↑RVS

- Genótipo não 1, não obeso, ausência de fibrose ou inflamação.

Situações Especiais

Gestação

- **TRATAMENTO CONTRAINDICADO**. Evitar gravidez durante todo o tratamento e durante os 6 meses seguintes ao término. Evitar aleitamento durante a terapia. Se não estiver tratando, pode amamentar, desde que não haja lesão nos mamilos ou coinfecção pelo HIV.

Coinfecção HCV-HIV

- Devem receber tratamento compatível com sua TARV e **A ESCOLHA SE DÁ CONFORME O GENÓTIPO DO VÍRUS C.**

Coinfecção HCV-HBV

- **TRATAR INDEPENDENTE DO GRAU DE FIBROSE**, também **DE ACORDO COM O GENÓTIPO**. Se HBV-DNA indetectável ou baixo (< 2000UI/ml), monitorar a cada 4 semanas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- Paciente não fez exame de GENOTIPAGEM

ESQUEMAS PARA ADULTOS > ou igual 18 ANOS, SEM TTO PREVIO COM DAAs, DRC > ou igual 30mL/min			
	SEM CIRROSE	CHILD A	CHILD B ou C
OPÇÃO TERAPÊUTICA - PANGENOTÍPICO	Glecaprevir/Pibrentasvir (8 semanas) OU Sofosbuvir/Velpatasvir (12 semanas)	Sofosbuvir/Velpatasvir (12 semanas)	Sofosbuvir/Velpatasvir + Ribavirina (12 semanas) OU Sofosbuvir/Velpatasvir (24 semanas)

- Paciente apresentou exame de GENOTIPAGEM

ESQUEMAS PARA ADULTOS > ou igual 18 ANOS, SEM TTO PREVIO COM DAAs, DRC > ou igual 30mL/min				
GENÓTIPO	ESQUEMA TERAPÊUTICO	SEM CIRROSE	CHILD A	CHILD B ou C
GEN 1	Ledipasvir/sofosbuvir	12 ou 8 semanas[1]	12 semanas	12 ou 24 semanas[2]
GEN 2, 3, 4, 5, 6	Velpatasvir/sofosbuvir	12 semanas	12 semanas	12 ou 24 semanas[2]

[1] Pode reduzir tratamento 8 semanas: Naive com CV < 6 milhões UI/mL (não afrodescendente com não coinfectado HIV).

[2] Paciente com GEN 1,2,4,5,6 (EXCETO 3) + CIRROSE (B ou C), pode associar RBV e diminui tratamento para 12 semanas.
A Ribavirina NÃO É PRECONIZADA para pacientes sem cirrose em terapia inicial para Hepatite C.

ESQUEMAS PARA ADULTOS > ou igual 18 ANOS, SEM TTO PRÉVIO COM DAAs, DRC < 30mL/min				
GENÓTIPO	ESQUEMA TERAPÊUTICO	SEM CIRROSE	CHILD A	CHILD B ou C
PANGENOTÍPICO	Glecaprevir/pibrentasvir	8 semanas	12 semanas	NÃO INDICADO
Paciente DRC<30, naives, não precisa Genotipagem				

ESQUEMAS DE RETRATAMENTO

		PACIENTES COM TRATAMENTO PREVIO COM DAAs, DRC > ou igual a 30mL/min		
		COM OU SEM CIRROSE Simeprevir (Gen 1) SOFO+RBV (Gen 2) SOFO+PR (Gen 3)	SEM CIRROSE e CHILD-A – NS5A	CHILD B e C - NS5A
GEN 1	Ledipasvir/sofosbuvir	24 semanas	x	x
GEN 2 e 3	Velpatasvir/sofosbuvir	24 semanas	x	x
GEN 1,2,4,5,6	Glecaprevir/pibrentasvir + Sofosbuvir	x	12 semanas	x
GEN 3	Glecaprevir/pibrentasvir + Sofosbuvir + RBV	x	12 semanas	x
GEN 1,2,3,4,5,6	Velpatasvir/sofosbuvir	x	x	24 semanas
		PACIENTES COM TRATAMENTO PRÉVIO COM DAAs, DRC < a 30mL/min		
GEN 1	Glecaprevir/pibrentasvir	16 semanas (S/CIRROSE OU CHILD A)	x	x
GEN 2 e 3	Glecaprevir/pibrentasvir	12 semanas (S/CIRROSE OU CHILD A)	x	x
GEN 1,2,4,5,6	Glecaprevir/pibrentasvir	x	16 semanas	x
GEN 3	Glecaprevir/pibrentasvir + RBV	x	16 semanas	x

Inibidor NS5A: Ombitasvir, Daclatasvir, Ledipasvir, Velpatasvir, Pibrentasvir, Elvasvir

Atualizado em 08/12/2020

ESQUEMA PANGENOTÍPICO:

- **SOFOSBUVIR + VELPASTAVIR** (12 semanas)

ESQUEMA GENÓTIPO 1 (MAIS PREVALENTE):

- **SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR** (12 semanas)

ESQUEMA SE CLEARANCE < 30:

- **GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR**

Acrescentar RIBAVIRINA se: pacientes com cirrose e em todos aqueles com menor chance de RVS: falhados a esquema com interferon, genótipo 3, sexo masculino, > 40 anos, etc. Seus principais efeitos colaterais são HEMÓLISE e INJÚRIA RENAL.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

4. HEPATOPATIAS METABÓLICAS

4.1. DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

Só para entender...

- As 3 agressões alcóolicas que o fígado pode sofrer são:

(1) ESTEATOSE HEPÁTICA (libação);

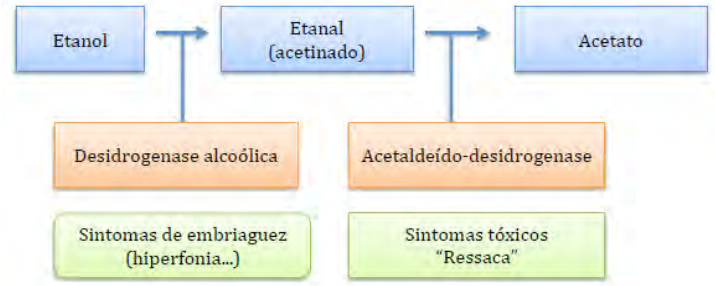
(2) HEPATITE ALCOÓLICA (libação no bebedor crônico);

(3) CIRROSE ALCOÓLICA (uso crônico).

- Pode haver coexistência entre essas formas, mas a tendência é que se siga um processo evolutivo, etapa por etapa. Mesmo assim, um paciente com esteatose pode evoluir para cirrose alcóolica sem necessariamente passar pela fase de hepatite alcóolica.

Conceitos

- ADH (álcool desidrogenase) → impede a reabsorção do etanol (curiosidade: mulheres tem ADH em quantidades diminuídas e a ranitidina inibe).
- Quando bebe muito → ADH inibida → etanol é reabsorvido
- Etanol → acetaldeído ('metabolização do etanol via P450/CYP2E1).
- O acetaldeído é o responsável pela 'ressaca'.
- A ressaca não dura para sempre porque o acetaldeído é convertido em ALDH em acetato.



Reação Dissulfiram ou "Antabuse"

- **ACÚMULO DE ACETALDEÍDO** em virtude de inibição enzimática. Ocorre **HIPOTENSÃO ARTERIAL, RUBOR FACIAL, TAQUICARDIA, NÁUSEAS E VÔMITOS**. Seu acúmulo decorre principalmente do uso de etanol concomitante à inibição da acetaldeido-desidrogenase por determinados fármacos: **DISSULFIRAM, METRONIDAZOL, TINIDAZOL, SECNIDAZOL, SULFONILUREIAS** (principalmente clorpropamida) e **ALGUMAS CEFALOSPORINAS** (cefamandol, cefoperazona, cefotetan).

Fatores de Risco para DHA

- Dose e duração do uso de etanol
- Sexo: mulheres > homens
- Fatores genéticos
- Fatores nutricionais (desnutrição e obesidade)
- Associação com hepatite C (risco 10x maior)

Formas Clínicas

Esteatose Hepática

- **GERALMENTE ASSINTOMÁTICA**
- Um **ÚNICO EPISÓDIO DE LIBAÇÃO** já pode desencadear!
- Nos casos sintomáticos, costuma haver apenas **HEPATOMEGALIA DOLOROSA**. Há relatos de caso de hipertensão porta transitória, devido ao edema hepatocitário e consequente compressão sinusoidal.
- Geralmente **REGRIDE COM 4 SEMANAS DE ABSTINÊNCIA**
- Pode haver aumento de **TGO > TGP** e **AUMENTO DE VCM E GGT** referentes ao consumo crônico de álcool
- Diagnóstico presuntivo por imagem, **DEFINITIVO COM BIÓPSIA**.
- O tratamento consiste apenas na **INTERRUPÇÃO DO ÁLCOOL.**

Hepatite Alcoólica

"É um quadro **AGUDO** que devemos reconhecer na emergência!"

- ✓ **HEPATITE COM PREDOMÍNIO MARCANTE DE TGO!**
- ✓ **FEBRE ALTA E ICTERÍCIA**
- ✓ **HEPATOMEGALIA + DOR ABDOMINAL**
- ✓ **LEUCOCITOSE EXUBERANTE (REAÇÃO LEUCEMOIDE)**
- ✓ **LESÃO CENTROLOBULAR**

- Biópsia que mostra **CORPÚSCULOS DE MALLORY** (geralmente não se faz biópsia por causa de hepatite alcoólica). É bem específico, mas não é patognomônico (doença de Wilson também pode causar, por exemplo).
- **Diagnóstico diferencial** com:
  - ✓ **HEPATITES VIRAIS**: leucopenia e TGP > TGO
  - ✓ **COLANGITE**: maior toxemia e marcadores de colestase elevados.

Cirrose Alcoólica (ou Cirrose de Laennec)

-**ESTÁGIO TERMINAL DA DHA**. Pode evoluir diretamente da esteatose, porém o mais comum é que haja hepatite alcóolica antes.

- Histopatológico: bandas fibrosas ligando os espaços porta e nódulos de regeneração (**ASPECTO MICRONODULAR** do fígado).
- **A CLÍNICA NÃO É MUITO DIFERENTE DA CIRROSE POR OUTRAS ETIOLOGIAS**, mas **SINAIS LIGADOS AO HIPOGONADISMO SÃO MAIS EVIDENTES**, devido ao efeito supressivo do etanol no eixo hipotálamo-hipófise e células de Leydig (diminuindo síntese de testosterona) e à indução da aromatase presente do tecido adiposo, levando à conversão de andrógenos em estrógenos.

- **CONTRATURA PALMAR DE DUPUYTREN**
- **ENTUMESCIMENTO DE PARÓTIDA**
- **TELANGECTASIAS**
- **GINECOMASTIA**
- **ATROFIA TESTICULAR**
- **ANEMIA MACROCÍTICA, PLAQUETOPENIA**
- **↑TRANSAMINASES PADRÃO TGO / TGP > 1, ↑GGT E FA**
- **HIPOALBUMINEMIA E ALARGAMENTO DE INR**
- **BIÓPSIA SÓ NA DÚVIDA DIAGNÓSTICA**

Achados Laboratoriais

Hemograma

ANEMIA GERALMENTE MACROCÍTICA, mas de etiologia multifatorial:

- ✓ Dilucional: hipertensão porta > hiperaldo > retenção hídrica
- ✓ Deficiência de ácido fólico ou B12 por alimentação inadequada;
- ✓ Efeito tóxico direto do álcool na medula
- ✓ ↓meia-vida das hemácias por alteração da composição lipídica das membranas ou hiperesplenismo secundário a hipertensão-porta
- ✓ Ferropriva por sangramento das varizes esofágicas
- ✓ Hemolítica com acantocitose/hemácias em alvo
- ✓ Sideroblástica adquirida

TROMBOCITOPENIA

- ✓ Efeito tóxico direto
- ✓ Hiperesplenismo secundário a hipertensão porta
- ✓ Ingestão deficiente de ácido fólico, que tem importância na trombopoese.

Leucograma

- ✓ Geralmente **LEUCOCITOSE** decorrente de hepatite alcóolica ou infecções. Não é frequente leucopenia.

Enzimas séricas

- ✓ **TRANSMINASES GERALMENTE < 400**
- ✓ **TGO > TGP (> 1-2)**, devido a deficiência de B6 observada em etilistas.
- ✓ **GGT E FA ELEVADAS**, com **GGT > FA**. Aumentam nos casos de abuso atual ou recente do álcool.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Transferrina Deficiente de Carboidratos

- ✓ É um **MARCADOR PARA ABUSO ATUAL OU RECENTE DE ÁLCOOL**. Sensibilidade e especificidade mais baixas que VCM e GGT. Pouco usada e eficácia ainda não comprovada.

Provas de Função hepática

- ✓ **HIPERBILIRRUBINEMIA COM PREDOMÍNIO DE BD**
- ✓ **ALARGAMENTO DE TAP/INR**
- ✓ **HIPOALBUMINEMIA**

Bioquímica

- ✓ **HIPERGLICEMIA** é achado frequente (mas também pode haver hipoglicemia por prejuízos na gliconeogênese)
- ✓ **ELEVAÇÃO DE TRIGLICERÍDEOS** por aumento na síntese de ácidos graxos e inibição da betaoxidação lipídica que acompanham a oxidação do etanol.
- ✓ **HIPERURICEMIA** pela hiperprodução de ácido úrico. Álcool é inimigo do paciente hiperuricêmico!
- ✓ **HIPOFOSFATEMIA, HIPOMAGNESEMIA, HIPOK E HIPONATREMIA.**

Tratamento e Prognóstico

O PILAR É SEMPRE A ABSTINÊNCIA ALCÓOLICA!

Tratamento da Esteatose

- **REGRIDE ESPONTANEAMENTE** na ausência de fibrose (**COM 4 SEMANAS DE ABSTINÊNCIA**)

Tratamento da Hepatite Alcoólica

- **MORTALIDADE ALTA** (19-78% em 2 meses)
- **ÍNDICE DE FUNÇÃO DISCRIMINANTE (MADDREY):** maior valor preditivo de prognóstico. Se maior que 32 apresenta mortalidade de 50% em 30 dias.

IFD = 4,6 x alargamento do TAP + bilirrubinas totais

Tratamentos de Eficácia Comprovada

- **TERAPIA NUTRICIONAL:** dieta diária mínima de 30kcal/kg, sendo 50-55% das calorias sob forma de carboidratos, 30-35% sob forma de lipídios e 1-1,5g de proteínas por kg de peso ao dia.
- **CORTICOTERAPIA**: útil, mas não modifica substancialmente as alterações histológicas, não diminui o tempo de cura e não impede a evolução para cirrose. Recomenda-se apenas nos casos graves, que seguem:
  - ✓ **IFD > 32**
  - ✓ **ENCEFALOPATIA HEPÁTICA**
  - ✓ Evitar nos casos de infecção, insuficiência renal ou hemorragia digestiva.
  - ✓ Pode usar prednisolona 32mg/dia ou prednisona 40mg/dia

Tratamentos Alternativos

- **PENTOXIFILINA NA CONTRAINDICAÇÃO AO CORTICOIDE** (400mg 3x/d ou 1x/d se ClCr < 30). Quando bilirrubina < 5, pode interromper o tratamento.
- **PROPILTIOURACIL NÃO ESTÁ APROVADO**
- **COLCHICINA NÃO APRESENTA BENEFÍCIO**
- **AGENTES ANTIOXIDANTES** (PPC, lecitina, silimarina, vitaminas A e E, N-acetilcisteina): **NÃO MOSTRARAM BENEFÍCIO.**

Tratamento da Cirrose Alcoólica

- **TRANSPLANTE HEPÁTICO É A ÚNICA POSSIBILIDADE**
  - ✓ A doença hepática alcóolica representa a segunda principal indicação de TOF na atualidade, sendo superada apenas pela hepatite crônica pelo HCV.
  - ✓ Os índices de sobrevida pós-transplante em pacientes com cirrose alcóolica são semelhantes aos obtidos em pacientes com doença hepática não associada ao álcool.
  - ✓ É importante a vacinação contra hepatite A/B, gripe (influenza) e antipneumocócica. Evitar paracetamol em doses > 2g/dia. AAS e AINES devem ser usados com cuidado devido à disfunção renal e plaquetopenia comumente encontrada nesses pacientes.

4.2. DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA Ñ ALCOÓLICA (NASH)

Conceitos

- **RESISTÊNCIA A INSULINA** > ↑triglicerídeos ("a esteatose é decorrente da obesidade!")
- Esteatose → esteato-hepatite (NASH) → cirrose
- Consiste na presença de **ESTEATOSE SEM QUE HAJA CAUSAS SECUNDÁRIAS PARA O ACÚMULO DE GORDURA HEPÁTICA**.
- **FORMA MAIS COMUM DE DOENÇA HEPÁTICA**
- **10 – 50% EVOLUEM PARA CIRROSE:** principalmente **> 45 ANOS**,
- **13% EVOLUEM PARA HEPATOCARCINOMA**
- Fatores de risco principais: **IMC ELEVADO, DM E DISLIPIDEMIA**
- **GERALMENTE ASSINTOMÁTICOS** com **TGP DISCRETAMENTE MAIOR QUE TGO**
- Não existe indicação de rastreamento populacional!

Diagnóstico

- **EXCLUSÃO DE CONSUMO SIGNIFICATIVO DE ÁLCOOL**

Como rastrear o abuso de álcool?

Escore CAGE: "Se 2 ou + respostas positivas = abuso de álcool"

- C: cut-down (acha que deve diminuir a quantidade de bebiba?)
- A: annoyed (fica aborrecido quando reclamam que você bebe muito?)
- G: guilty (se sente culpado pela maneira que costuma beber?)
- E: eye openner (bebe para conseguir fazer as atividades?)

→ Se mentir, falam a favor de ingesta alcoólica:

- Aumento isolado de GGT
- Carência de B1/B6
- Macrocitose (VCM > 100)
- TGO > TGP

- **EXCLUSÃO DE OUTRAS CAUSAS DE ESTEATOSE**
  - ✓ **MACROVESICULAR:** álcool, hepatite C (genótipo 3), doença de Wilson, lipodistrofia, desnutrição, NPT, drogas (MTX, amiodarona, glicocorticoides, tamoxifeno).
  - ✓ **MICROVESICULAR:** síndrome de Reye, drogas (antivirais, valproato), estatose hepática aguda da gravidez, síndrome HELLP, erros inatos do metabolismo (galactosemia, abetalipoproteinemia, homocistinúria, etc).
- **AUSÊNCIA DE OUTRAS HEPATOPATIAS CRÔNICAS**
- **DEMONSTRAÇÃO DE ESTEATOSE POR IMAGEM OU BIÓPSIA**
  - ✓ O mais utilizado é o **USG,** mas TC e RNM por espectrometria ou imagem também podem ser utilizadas.

Quando fazer a biópsia?

Hoje em dia, existem muitos métodos não-invasivos que buscam detectar fibrose hepática, como elastografia, NAFLD, FIB4, ELF... A biópsia vai ser recomendada naqueles casos com maior risco de apresentarem esteatohepatite e/ou fibrose avançada:

- ✓ **NAFLD: > 0,67** = alto risco de fibrose = fazer biópsia (variáveis: idade, IMC, hiperglicemia, plaquetas, albumina, TGO/TGP)
- ✓ **FIB4: > 3,25** = alto risco de fibrose = fazer biópsia (variáveis: idade, plaquetas, TGO e TGP).
- ✓ **SÍNDROME METABÓLICA NÃO CONTROLADA** com medida comportamentais após 6 meses
- ✓ **TGO/TGP ELEVADAS POR MAIS DE 3 MESES**
- ✓ Situações em que outras etiologias de esteatose e hepatopatias crônicas não possam ser excluídas sem a biópsia.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

- **RESTRIÇÃO CALÓRICA E ATIVIDADE FÍSICA**
  - ✓ Esteatose: perder 3-5% do peso
  - ✓ NASH: perder 7-10% do peso
- Se não responder e tiver comprovado por biópsia que se trata de NASH e fibrose, podemos propor a abordagem farmacológica.
  - ✓ Drogas que aumentam a sensibilidade à insulina (**PIOGLITAZONA, LIRAGLUTIDA, ISGLT2**). **METFORMINA NÃO MOSTROU BENEFÍCIOS!**
  - ✓ **VITAMINA E:** somente em pacientes não diabéticos!
  - ✓ URSO: não se mostrou efetivo.
  - ✓ Ômega 3: somente se hipertrigliceridemia associada.
  - ✓ Outros: orlistat, pentoxifilina, sylimarin, betaína, N-acetilcisteína e S-adenosilmetionina mostraram redução do TNF-alfa e podem vir a ser úteis ao tratamento da NASH.

	EH alcoólica	EH não alcoólica
Transaminase	AST > ALT (!)	ALT > AST
↓Folato/B1/B6	Sim (!)	Não
Biópsia	Mallory +++	Mallory +
Associação	> 40g etanol	Sd. Metabólica (!)
Ferritina	Normal	Alta (!)
Clínica	Febre/dor abd/icterícia	Assintomático
Tratamento	Abstinência/corticoide	Dieta/exercício

ATENÇÃO! *O quadro de hepatite alcóolica é AGUDO!*

4.3. DOENÇA DE WILSON

Conceitos

- Distúrbio genético **AUTOSSÔMICO RECESSIVO** levando ao **ACÚMULO DE COBRE** no organismo, **PRINCIPALMENTE FÍGADO E CÉREBRO.**
- Geralmente **JOVEM (5-30 ANOS)**

"Se pintar uma criança de 10 anos com cirrose, fica atento, pode ser doença de Wilson!"

- Pode ter **ANEMIA HEMOLÍTICA COOMBS NEGATIVO**, **SÍNDROME DE FANCONI.**
- Fisiopatologia: **MUTAÇÃO DO GENE ATB7B + EXCESSO DE CATABOLIZAÇÃO DA CERULOPLASMINA** (proteína transportadora do cobre)
- Em crianças são mais comuns as manifestações hepáticas. **EM ADULTOS PREDOMINA A FORMA NEUROPSIQUÁTRICA.**

Forma Hepática

- Pode evoluir para **HEPATITE FULMINANTE** ou para **HEPATITE CRÔNICA ATIVA** (+ comum), com aumento de transaminases, icterícia e hipergamaglobulinemia; ou para **CIRROSE;**
- **ASSOCIAÇÃO COM CÂNCER HEPÁTICO NÃO É COMUM** (diferente da hemocromatose e NASH)

Forma Neuropsiquiátrica

- **DISTÚRBIO DO MOVIMENTO** (**PARKINSONISMO**)
- **ALTERAÇÃO DE PERSONALIDADE/PSICOSE**
- Não são descritas alterações sensoriais e nem fraqueza muscular.
- Pode haver disfagia, disartria, micrografia, paralisia pseudobulbar, disfunção sexual, enxaqueca, perda de memória.
- **ANÉIS DE KAYSER-FLEISHER** (98% dos pacientes com lesão do SNC → quando um paciente com doença neurológica ou psiquiátrica não apresenta os anéis ao exame clínico, pode-se praticamente excluir a DW do diagnóstico diferencial)

Obs: também podem ser encontrados na colangite biliar primária e colestase neonatal.

Diagnóstico

- **Triagem: ↓CERULOPLASMINA** (proteína transportadora do cobre. É método de triagem, pois alguns fatores podem levar a resultados falso-positivo ou falso-negativo, como desnutrição, síndrome nefrótica, insuficiência hepática e os carreadores heterozigotos da mutação do gene ATB7B)
- **Confirmação: ↑COBRE LIVRE, URINÁRIO OU HEPÁTICO/ANÉIS DE KF/TESTAGEM PARA MUTAÇÕES NA ATP7B**

- REDUÇÃO DE CERULOPLASMINA
- AUMENTO DO COBRE SÉRICO (fração livre)
- COBRE TOTAL REDUZIDO (por redução da ceruloplasmina)
- EXCREÇÃO URINÁRIA DE COBRE AUMENTADA
- BIÓPSIA HEPÁTICA COM ↑CONCENTRAÇÃO DE COBRE

- **Padrão-ouro: BIÓPSIA HEPÁTICA**

CERULOPLASMINA < 20, ANÉIS DE KF E/OU COBRE URINÁRIO ELEVADOS CONFIRMAM O DIAGNÓSTICO. Se ceruloplasmina > 20, a avaliação do cobre hepático por biópsia e a testagem genética para mutações da ATB7B assumem maior importância.

Tratamento

- É um tratamento **PERMANENTE!**
- Quelante (**TRIENTINA/PENICILAMINA**). Se não tolerar ou gestante: **SAIS DE ZINCO É ALTERNATIVA**. Se fizer penicilamina: devido ao efeito antipiridoxínico, associar piridoxina ao tratamento.
- Se manifestações neurológicas: tetratiomolibdato é opção.
- **TRANSPLANTE** (graves/refratárias)
- Evitar alimentos ricos em cobre, como chocolate, ostras e amendoim.

A recuperação da função hepática é esperada após 1 ano, embora algum dano residual seja regra. Os sintomas neuropsiquiátricos demoram mais tempo para desaparecer, geralmente depois de 6 meses a 2 anos de tratamento. O transplante de fígado melhora os sintomas neuropsiquátricos, mas não constitui indicação rotineira. Se o fizer, não precisa mais dar remédio.

Monitorização do Tratamento

- **ANÉIS DE KF COSTUMAM DESAPARECER E OS SINTOMAS NEUROPSIQUÁTRICOS TAMBÉM**.
- Trientina ou penicilamina podem gerar **supressão medular e proteinúria.** Acompanhar hemograma, bioquímica e EAS seriados. **APÓS MELHORA CLINICA E LABORATORIAL, INICIA-SE A TERAPIA DE MANUTENÇÃO COM SAIS DE ZINCO** (diminuem a absorção intestinal de cobre) ou quelantes em baixa dose.

4.4. HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Metabolismo do Ferro

- **Absorção intestinal**
- Duodeno é o segmento responsável
- Estocado na forma de **ferritina** OU
- Transportado para o plasma pela **ferroportina**
- No plasma caminha ligado à **transferrina**
- Captação hepática
- Ferro ligado à transferrina é captado pelos receptores desse carreador (TfR1 e TrF2)
- As células no sistema retículo endotelial retém o ferro a partir da fagocitose das hemácias envelhecidas (hemocaterese).
- Com o aumento progressivo do Fe, o fígado produz a **hepcidina,** um "mensageiro" que alerta para o excesso desse elemento ao intestino e células do sistema retículo endotelial.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

NOS PORTADORES DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA HÁ HIPERABSORÇÃO INTESTINAL PELA MUTAÇÃO C282Y!

Manifestações Clínicas

- HEPATOMEGALIA
- HIPERGLICEMIA: DIABETES MELLITUS
- HIPOGONADISMO: PERDA DE LIBIDO E ATROFIA TESTICULAR
- HEART: MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS
- HIPERPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA
- HARTROPATIA HEMOCROMATÓTICA

Diagnóstico

O primeiro conceito é que se fizermos o diagnóstico de HH apenas quando o paciente desenvolver alguns dos 6H, provavelmente estaríamos chegando tarde demais...

(1) **REGRA DOS 3 A'S**

- ✓ Astenia crônica imotivada
- ✓ Artralgia
- ✓ Aminotransferases elevadas sem motivo aparente (principalmente quando inferior até 3x o limite superior da normalidade).
- ✓ A suspeita diagnóstica deverá ser considerada em homens ou mulheres, em qualquer idade na vida adulta, quando estiverem presentes os 3A! Suspeitada a doença, o próximo passo é definir se há anormalidades bioquímicas no metabolismo do ferro.

(2) **PESQUISAR CINÉTICA DO FERRO**

- ✓ Elevados índices de Índice de Saturação de Transferrina (IST) sugerem a doença
- ✓ O ferro sérico isolado é sensível a muitas variações. O IST é o teste isolado mais sensível para a identificação fenotípica dos homozigotos para HH e pode estar elevado mesmo quando a ferritina é normal. A ferritina, por sua vez, é até um teste sensível, mas não é específico!
- ✓ **IST = Ferro Sérico / TIBC x 100**
- ✓ Ferritina elevada + IST elevada tem alta sensibilidade
- ✓ A combinação tem sensibilidade de 93%! E, então... Definidas as alterações no metabolismo do ferro, devemos confirmar a presença de hemocromotase.

(3) **CONFIRMAR PRESENÇA DE HEMOCROMATOSE**

- ✓ PCR para mutação C282Y

Resumindo...

Após a suspeita diagnóstica, a confirmação da HH geralmente se inicia a partir da medida da IST e dos níveis de ferritina. IST A PARTIR DE 45% E/OU FERRITINA ELEVADA DIRECIONAM PARA REALIZAÇÃO DE TESTES GENÉTICOS, sendo os genótipos C282Y +/+; C282Y/H63D e H63D +/+ os mais sugestivos e idealmente confirmados pela biópsia hepática.

Estabelecido o diagnóstico, qual o próximo passo?

- Devemos avaliar o grau de excesso de ferro que é baseado nos valores da ferritina e, se disponível em dados de **RESSONÂNCIA**.
- A biópsia hepática ficaria restrita aos casos nos quais haja suspeita significativa de uma sobrecarga de ferro suficientemente grande que possibilite a existência de dano hepático. Essa estimativa pode ser feita por RNM.
- **RASTREAMENTO: PARA PARENTES DE PRIMEIRO GRAU!**
- **TESTE GENÉTICO É INDICADO PARA AQUELES COM IST > 45% E/OU FERRITINA > 300.**

Tratamento

- **ORIENTAÇÕES GERAIS:** evitar suplementações de ferro, vitamina C, ingesta excessiva de carne vermelha, álcool.
- **FLEBOTOMIA**

Visa apenas os homozigotos. Está indicada a retirada de 500ml de sangue a cada 7-15 dias, conforme tolerância. **DEVE SER FEITO POR ALGUNS MESES ATÉ 2-3 ANOS, ATÉ QUE OS ESTOQUES EM EXCESSO DE FERRO SEJAM REGULARIZADOS (FERRITINA < 50 E SATURAÇÃO DA TRANSFERRINA < 50%).**

- Cirróticos: se hipoproteinemia, a eritrocitoférese com reinfusão de plasma centrifugado é uma opção.
- **MONITORAR COM DOSAGEM DE FERRITINA E IST TRIMESTRAIS.**

Quando ferritina entre 50-100, a sangria pode ser feita a cada 3-4 meses por toda a vida, só para evitar o reacúmulo.

- **DEFEROXAMINA:** é um quelante de ferro, mas **NÃO É RECOMENDADO**. Seu uso crônico está relacionado a complicações, como infecções por Yersinia, lesões retinianas e do nervo acústico. Só poderia ser útil nos cardiopatas ou naqueles que não toleram sangrias.
- **TRANSPLANTE HEPÁTICO**: recomendado nos casos de **CIRROSE TERMINAL**. Mesmo assim, a mortalidade pós-transplante aqui é muito elevada quando comparada com os outros tipos de cirrose. Isso acaba tornando o assunto questionável.

Prognóstico

- **A EXPECTATIVA DE VIDA É NORMAL SE AS FLEBOTOMIAS FOREM INICIADAS ANTES DO SURGIMENTO DA CIRROSE** e, mesmo nos cirróticos, a taxa de sobrevida em 10 anos, após a normalização dos estoques de ferro, é de 80%, superior ao que ocorrem em outras formas de cirrose.
- O tratamento reduz a hepatoesplenomegalia, fibrose hepática, dependência a insulina nos pacientes com diabetes, melhora a pigmentação e distúrbios cardíacos, mas **NÃO MELHORA A CIRROSE, O HIPOGONADISMO, A ARTROPATIA E NÃO IMPEDE O SURGIMENTO DE CHC**.
- **A PRINCIPAL CAUSA DE MORTE É A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**.

4.5. HEPATITE MEDICAMENTOSA

Responde por até **30% DOS QUADROS DE HEPATITE**!

Tipos de lesões

- **HEPATOCELULAR:** paracetamol, halotano, isoniazida, fenitoina, AINEs
- **COLESTÁTICA:** ACOs, eritromicina, amoxicilina com clavulanato, rifampcina, bactrim
- **ESTEATOSE:** amiodarona, tetraciclina, zidovudina

Tratamento

- **SUSPENSÃO DA DROGA**
- **PARACETAMOL**: N-acetilcisteina nas primeiras 10-24h para casos graves,
- **ESQUEMA RIP:** isoniazida é a principal. Pode ser por hepatotoxicidade direta ou reação idiossincrásica (reação anormal a droga por inibição de uma atividade enzimática, sem mecanismo imunológico envolvido). Suspender as 3 drogas e introduzir uma a uma para descobrir a causadora.
- **AMIODARONA:** lesão macrovesicular. Causa lesão sem aumento de TGO/TGP. Aumento discreto é tolerável. Lesões mais graves necessitam de suspensão.
- **ACO:** podem ainda induzir neoplasia de hepatócitos, formação de cálculos de colesterol e síndrome de Budd-Chiari. Em geral há resolução após 2-3 meses da suspensão.
- **ANTI-HAS:** a metildopa é a maisclássica. IECA e BRA também podem causar hepatotoxicidade.
- **AMANITA (COGUMELO):** penicilina + ácido tióctico

Intoxicação por Paracetamol

- **Dose máxima: 4G/DIA**
- **Componente tóxico: NAPQI**

Doses excessivas **(> 12-14G/DIA)** fazem com que o NAPQUI não seja inativado e gere a intoxicação. O NAPQUI é extremamente tóxico para o fígado e para o rim (em menor proporção).

- **Fator potencializador: ÁLCOOL**

O álcool é capaz de gerar uma formação maior de NAPQUI! Se ingerir o paracetamol junto com o álcool, fica mais fácil ainda de ocorrer a intoxicação!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Clínica

Os níveis séricos de parecatamol se correlacionam bem com a gravidade da lesão e podem predizer o desenvolvimento de lesões graves (> 300mcg/ml após 4 horas da ingestão). Na histologia hepática, encontramos lesão hepatocelular com necrose centrolobular. Rins e miocárdio também podem ser lesados.

- **Primeiras 24 horas: sintomas inespecíficos** (dor, mal-estar...)
- **24-48 horas: hepatotoxicidade** (insuficiência hepática) com **COAGULOPATIA, ICTERÍCIA, ↑TRANSAMINASES, HIPOGLICEMIA, ENCEFALOPATIA** e **insuficiência renal** (**NTA**)
- **1-2 semanas: fase de recuperação**

Abordagem:

- O TRATAMENTO DEVE SER INICIADO NAS PRIMEIRAS 8 HORAS, SENDO EFETIVO ATÉ 24-36 HORAS.

- **Suporte: controlar hipoglicemia, coagulopatia, acidose**. Se grave: avaliar transplante hepático
- **Descontaminação:** LAVAGEM/**CARVÃO ATIVADO NAS PRIMEIRAS 2-4 HORAS**
- **Antídoto: N-ACETILCISTEÍNA** (idealmente nas primeiras 24 horas)
- Um dado sugestivo para necessidade de transplante são os níveis de lactato > 3,5.

5. HEPATOPATIAS AUTOIMUNES

Existem 3 grandes doenças hepáticas associadas a autoimunidade: hepatite autoimune, colangite esclerosante e colangite biliar primária.

5.1. HEPATITE AUTOIMUNE

Doença de **MULHERES JOVENS COM DOENÇAS AUTOIMUNES**!

Manifestações Clínicas e Laboratoriais

Pode ser manifestar de 3 formas.

(1) HEPATITE AGUDA COM SD. HEPATOCELULAR CLÁSSICA

- ✓ **ARTRALGIA** de pequenas articulações é inespecífica, porém característica.

(2) HEPATITE FULMINANTE

- ✓ Rápido desenvolvimento de encefalopatia e alta mortalidade.

(3) HEPATITE CRÔNICA

- ✓ Aumento de transaminases em exames de rotina e **OLIGOSSINTOMÁTICA OU;**
- ✓ Períodos de remissão intercalados com surtos agudos: **CURSO "FLUTUANTE".**

Laboratório

- Achados de lesão hepatocelular + **HIPERGAMAGLOBULINEMIA POLICLONAL** com **PREDOMÍNIO DE IGG** (autoanticorpo circulando)
- **BAIXOS NÍVEIS DE IGA/FR POSITIVO COMUM, COM BAIXOS C3 E C4**
- Presença de auto-anticorpos: podem gerar **MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS**
- **BIÓPSIA AUXILIA NO DIAGNÓSTICO**: mostra infiltrado mononuclear à custa de **PLASMÓCITOS + "ROSETAS"**

Tipos de Hepatite Autoimune

TIPO 1 (CLÁSSICA)

- ✓ Principalmente em **MULHERES JOVENS**
- ✓ Apresentação aguda em 1/3 dos casos.
- ✓ Associação com HLA, DR3, D4, B8, p-ANCA.
- ✓ **FADIGA, ANOREXIA, ICTERÍCIA, SOROLOGIA PARA HEPATITES VIRAIS NEGATIVAS**
- ✓ "Algumas dicas": **ARTRALGIA** por AR**, VITILIGO, ATRASO MENSTRUAL,** sintomas de **HIPOTIREOIDISMO... Resumindo: OUTRAS DÇS. AUTOIMUNES ASSOCIADAS!**
- ✓ **EVOLUÇÃO PRECOCE PARA CIRROSE** (43% em 3 anos)
- ✓ **FAN** (+ frequente), **ANTIMÚSCULO LISO/ANTI-ACTINA** (+ específico que o FAN)).

TIPO 2

- ✓ Mais comuns em **CRIANÇAS (2-15 ANOS)**, mulheres (90%) e população do **MEDITERRÂNEO.**
- ✓ **EVOLUÇÃO AINDA MAIS PRECOCE PARA CIRROSE**
- ✓ **2A:** crianças do sexo feminino + boa resposta a CTC;
- ✓ **2B:** homens velhos + boa resposta a interferon;
- ✓ **ANTI-LKM1, ANTICORPO ANTICITOSOL HEPÁTICO**

TIPO 3

- ✓ **SUBCATEGORIA DO TIPO 1,** só que mais grave
- ✓ **ANTI-SLA**
- ✓ **NÃO POSSUI FAN OU ANTI-LKM1 POSITIVOS**

ANTI-LKM:
Tipo 1: HAI tipo II, hepatite crônica por vírus C
Tipo 2: hepatite medicamentosa
Tipo 3: hepatite crônica por vírus D

Diagnóstico

- Existem critérios específicos, mas devemos LEMBRAR DOS FATORES QUE FALAM A FAVOR DE HAI!

- Diagnóstico diferencial com (2 situações são importantes):
  - ✓ Condições reumatológicas: alguns achados podem confundir com LES.
  - ✓ Síndromes de Overlap (superposição de HAI + outra hepatopatia. Ex: antimitocôndria positivo podem ter colangite biliar associada).

Se uma hepatite VIRAL crônica pode ter FAN, AML e ant-LKM1 positivos, como diferenciar de HAI?
Através do TÍTULO dos anticorpos!
HAI: > 1:320!

Tratamento

- IMUNOSSUPRESSÃO: PREDNISOLONA + AZATIOPRINA/6-MERCAPTOPURINA por 12-18 meses após remissão da doença. **80% RESPONDEM. 50% TÊM RECIDIVA.**

Azatioprina e 6-Mercaptopurina são agentes que diminuem a necessidade de corticoides e assim reduzem seus efeitos colaterais, mas ISOLADAMENTE NÃO SERVEM PARA TRATAMENTO!

- Não precisa tratar os assintomáticos e com cirrose inativa!

- TRANSPLANTE HEPÁTICO nos refratários

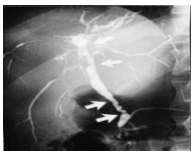
- Quando tratada, possui sobrevida em 10 anos de 80-90%.
- **Fatores de mau prognóstico:** TGO/TGP > 10x, hipergamaglobulinemia, HLA B8/DR3, bilirrubinas que não reduzem após 2 semanas de tratamento.

Complicações

- Progressão para **CIRROSE, HEPATITE FULMINANTE** e desenvolvimento de **CHC** (menos comum que na hepatite viral)

5.2. COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA

- Agressão de **GRANDES VIAS BILIARES** (intra e extra hepáticas)
- Associação importante com **RETOCOLITE ULCERATIVA** (por isso, faz=se importante pesquisar anualmente CA colorretal e CA de vesícula).
- **ICTERÍCIA COLESTÁTICA + PRURIDO + FADIGA.** Pode haver **FEBRE BAIXA** por episódios leves e autolimitados de colangite bacteriana. O quadro tem caráter **SURTO-REMISSÃO.**



- Mais frequente em **HOMENS (35-50 ANOS)** 3:1
- Padrão de via biliar de **COLESTASE**
- **PODE EVOLUIR COM CIRROSE BILIAR SECUNDÁRIA.**
- Diagnóstico por **CPRE:** padrão **"CONTAS DO ROSÁRIO"**
- **P-ANCA POSITIVO** em 80% dos casos
- É fator de risco p/ CA de vias biliares, cirrose hepatocarcinoma.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento:

- Retardar a evolução: **ÁCIDO URSODESOXICÓLICO** (tem sido desaconselhado pela ausência de benefícios)**.** Não existe nenhuma terapia medicamentosa que altere significativamente o curso da doença.
- Caso avançado: **TRANSPLANTE HEPÁTICO**

5.3. COLANGITE BILIAR PRIMÁRIA

- Reação imunológica mediada por linfócitos T que leva à **INFLAMAÇÃO CRÔNICA, DUCTOPENIA INTRA-HEPÁTICA E FIBROSE** que pode chegar à cirrose.
- Associada a **AR, SJOGREN E HASHIMOTO, SÍNDROME CREST**
- **MULHER 30 – 60 ANOS**
- **ANTI-MITOCONDRIA**
- Fadiga, prurido, icterícia, hiperpigmentação, **XANTELASMAS**, dor óssea, ↓vitaminas lipossolúveis, FAN positivo
- Tríade clássica:
  - ✓ **PRURIDO** (primeiro sintoma!)
  - ✓ **ICTERÍCIA** (em fases mais avançadas)
  - ✓ **HIPERPIGMENTAÇÃO**
- Ocorre **AUMENTO PRECOCE E ACENTUADO DE FOSFATASE ALCALINA e GGT.**
- **EOSINOFILIA, DISLIPIDEMIA, IGM + e FAN + são comuns.**
- Risco aumentado de **OSTEOPOROSE** e **OSTEOMALÁCIA** (retenção de toxinas inibitórias do metabolismo ósseo + diminuição de vitaminas lipossolúveis, como vitamina D).
- Pode haver overlap com hepatite autoimune.
- Biópsia hepática geralmente é feita: confirma e também fornece prognóstico.

PRURIDO EM PROVA!
COLESTASE, POLICITEMIA VERA, INSUFICIÊNCIA RENAL E LINFOMA DE HODGKIN!

Tratamento:

- **ÁCIDO URSODESOXICÓLICO (UDCA)** indefinidamente. Aqui ele é eficaz! **Se refratário:** tentar colchicina e/ou MTX (resultados pouco animadores).
- **Caso avançado (falência hepática, prurido incontrolável e osteoporose refratária): TRANSPLANTE**
- **Para o prurido:** naltrexone, colestiarmina, rifampcina ou até mesmo plasmaférese. Anti-histamínicos são controversos!
- A evolução é variável: alguns se mantém estáveis por anos e outros evoluem mais rapidamente para cirrose.

Obs: o nome correto atualmente para 'cirrose biliar primária' é 'colangite biliar primária'!

6. HEPATITE FULMINANTE ou INSUF. HEPÁTICA AGUDA

Definição

- Insuficiência hepática grave que se instala em **ATÉ 8 SEMANAS** no paciente **SEM** hepatopatia prévia ou **ATÉ 2 SEMANAS** após a icterícia no paciente **COM** hepatopatia prévia, caracterizada por **COAGULOPATIA (INR ≥ 1,5) + ENCEFALOPATIA**

Etiologia

- Maior responsável é **HEPATITE B**

Os indivíduos que evoluem com IHF no curso de uma hepatite aguda B têm maior probabilidade de clareamento do vírus, que ocorre em 1/3 a 1/2 dos casos, devido a maior intensidade da resposta imunológica sobre os hepatócitos infectados.

- Intoxicação por **PARACETAMOL**
- Diagnóstico diferencial com **SÍNDROME HELLP.**

Quadro Clínico

- **HIPERBILIRRUBINEMIA GERALMENTE > 18 E PERSISTENTEMENTE ELEVADA.**
- **HIPOGLICEMIA E ACIDOSE METABÓLICA**
- **QUEDA ABRUPTA DE TRANSAMINASES**
- **AZOTEMIA,**
- **ELEVAÇÃO DE AMÔNIA**
- **DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS**
- Biópsia não está indicada de rotina, mas mostraria REDUÇÃO DO TAMANHO HEPÁTICO e necrose maciça dos hepatócitos.
- **DISTÚRBIOS DE COAGULAÇÃO + HIPOALBUMINEMIA**

Detalhe interessante e importante: cada proteína possui uma velocidade de renovação diferenciada. Em situações de falência hepatocelular, proteínas que se renovam rapidamente, como os fatores de coagulação, estão reduzidas antes das proteínas que têm meia-vida maior, como a albumina. Isso explica porque, na insuficiência hepática, o alargamento das provas de coagulação precede a redução da albumina sérica.

- **ENCEFALOPATIA HEPÁTICA:** os achados clássicos no exame neurológico são asterixis (flapping), hipertonia, hiperreflexia e sinal de Babinski. Edema cerebral e HIC constituem a causa mais comum de óbito nesses pacientes,
- **SÍNDROME HEPATORRENAL**

Veremos com mais detalhes no próximo capítulo, mas a tríade básica é essa.

- ✓ Oligúria não responsiva a reposição volêmica
- ✓ Elevação da creatinina sem aumento da ureia
- ✓ Bioquímica renal revelando sódio urinário muito baixo (<10), simulando azotemia pré-renal

Fatores de Mau Prognóstico (!)

- **HEPATITE B +D**
- **IDADE < 10 ANOS E > 40 ANOS;**
- **INSTALAÇÃO DE ENCEFALOPATIA > 7 DIAS APÓS INÍCIO DA ICTERÍCIA;**
- **TAP > 50 OU INR > 6,5;**
- **BILIRRUBINA > 18.**

Tratamento

1) O paciente deve ir para UTI e o centro de transplante deve ser contactado.
2) **TRANSPLANTE é a única esperança de vida**. Em apenas 20% dos casos ocorre recuperação espontânea e sem sequelas.
3) Terapia de **SUPORTE:**
   - ✓ Suporte nutricional
   - ✓ Controle de HIC
   - ✓ Tratamento de encefalopatia: lactulose (menos eficaz que na EH por hepatopatias crônicas), metronidazol, flumazenil;
   - ✓ Diálise para insuficiência renal grave;
   - ✓ Manter glicemia > 65.
   - ✓ Repor plasma fresco ou fator VII recombinante se houver sangramento ou se o paciente for submetido a método invasivo
   - ✓ Reposição eletrolítica: corrigir hiponatremia, hipocalemia e hipofosfatemia.

Indicações de TOF

- **Pacientes em uso de paracetamol:**
  - ✓ pH < 7,3 ou INR > 6,5 (TP > 100s) e Cr > 3,4
- **Pacientes que não estão em uso de paracetamol:**
  - ✓ INR > 6,5 (TP > 100s)
  - ✓ 3 dos 4: idade < 10 ou > 40 anos, etiologia desfavorável (hepatites C/D/E, halotano, reação idiossincrásica a drogas), INR > 3,5 (TP > 50s), BT > 18.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Evolução e Prognóstico

- Uma coisa é certa: **OU O PACIENTE MORRE DE FALÊNCIA HEPÁTICA AGUDA OU SE RECUPERA TOTALMENTE**. A hepatite fulminante pode até matar, mas não deixa sequelas!

7. DISTÚRBIOS PRIMÁRIOS DO METABOLISMO DA BILIRRUBINA

Distúrbio da Bilirrubina com ↑BI ('ictéricia e mais nada')

Síndrome de Gilbert

- Distúrbio genético, autossômico, benigno, crônico e geralmente assintomático!
- Bilirrubina < 4 (raramente passa disso); comum: ≥ 8% (adultos ± 20a)
- Enzima (GT) "preguiçosa" (obs: reticulócitos NORMAIS!)
- Precipitado por jejum, estresse, álcool, exercício, ác nicotínico
- Melhora com fenobarbital (↑atividade da GT) e dieta hipercalórica
- Gera ↓risco de DCV e CA (excesso de BI = efeito antioxidante)

Crigler-Najjar

- Distúrbio hereditário do metabolismo da bilirrubina, autossômico e recessivo, por deficiência de GT.
- Começa até 3 dias de vida
- Tipo 1: deficiência total de GT (Bb 18-45) → Kernicterus → TX é a única chance de cura. Fenobarbital não é eficaz. Plasmaférese é opção.
- Tipo 2: deficiência parcial de GT (Bb 6-25)→ fenobarbital é eficaz.

Distúrbio da Bilirrubina com ↑BD

Rotor/Dubin-Johnson

- Problema na excreção (↑BD) + enzimas hepáticas normais (TGO, TGP, FA e GGT). Raras na prática e na prova.
- **Para diferenciá-las** proceder com a **DOSAGEM DE COPROPORFIRINA URINÁRIA: NORMAL EM DUBIN-JOHNSON E AUMENTADA EM ROTOR.**
- Ambas não precisam de tratamento. Prognóstico bom.

Então...

Problema na conjugação: Gilbert ou Crigler Najar (↑BI)

Problema na excreção: Dubin Johnson ou Rotor (↑BD)

Dica: quando é hemólise = 'icterícia + anemia'

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. VISÃO GERAL DA CIRROSE HEPÁTICA

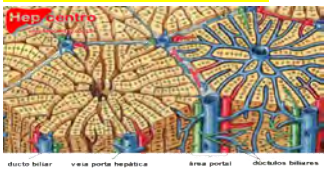
Definições

- Cirrose hepática → **células estreladas ativadas** → fibrose. Então... **CIRROSE = FIBROSE + NÓDULOS DE REGENERAÇÃO.**

Causas

- As mais comuns são: **HEPATITE C, DOENÇA HEPÁTICA ALCÓOLICA E DOENÇA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA**.

Microarquitetura Hepática



Zona 1: PERIPORTAL (espaço-porta)
Zona 2: INTERMEDIÁRIA (por onde circula o sinusoide)
Zona 3: PERIVENULAR (veia centro-lobular)

Vascularização

Sistemas venosos: CAVA e PORTA

- ✓ **70% DO FLUXO HEPÁTIO É VENOSO!**
- ✓ Unidade funcional do fígado: lóbulo hepático (estrutura poligonal)
- ✓ Espaços portais: ramo terminal da artéria hepática, ramo terminal da veia porta e ducto biliar
- ✓ Veia porta: mesentérica superior + esplênica
- ✓ Caminho do sangue venoso no fígado: veia-porta > sinusoides hepáticos > veia centro-lobular > veias hepáticas D e E > veia cava

Funções

- ELIMINAÇÃO DE TOXINAS

- COORDENAÇÃO DO METABOLISMO INTERMEDIÁRIO

- ✓ Glicogenólise e Gliconeogênese
- ✓ Metabolismo de lípides
- ✓ Armazenamento das vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K)

- SÍNTESE DE PROTEÍNAS

- ✓ Metabolismo da bilirrubinas e síntese dos ácidos biliares

Manifestações Clínicas

Estágios:

DOENÇA COMPENSADA

- ✓ **ESTÁGIO 1:** ausência de varizes ou ascite (mortalidade 1% ao ano)
- ✓ **ESTÁGIO 2:** varizes, sem ascite ou sangramentos (mortalidade de 4% ao ano)

DOENÇA DESCOMPENSADA

- ✓ **ESTÁGIO 3:** ascite com ou sem varizes que nunca sangraram (mortalidade de 20% ao ano)
- ✓ **ESTÁGIO 4:** sangramento por varizes, com ou sem ascite (mortalidade > 50% ao ano)

Cirrose Compensada

- Predomínio: complexo hiperestrogenismo-hipoandrogenismo

- ✓ **TELANGECTASIAS**
- ✓ **↓LIBIDO, ATROFIA TESTICULAR, RAREFAÇÃO DE PELOS**
- ✓ **GINECOMASTIA**
- ✓ **BAQUETEAMENTO DIGITAL**
- ✓ **ENTUMESCIMENTO DE PARÓTIDAS/CONTRATURA DE DUPUYTREN**
- ✓ **HIPOALBUMINEMIA: EDEMA**
- ✓ **IC:** vasodilatação > estado hiperdinâmico > IC alto débito

A ELASTOGRAFIA identifica a doença nessa fase! Se < 10 Kpa, diagnóstico afastado. 10-15: sugestivo. > 15: altamente sugestivo.

Achados Laboratoriais

Aminotransferases: não existe boa correlação com a cirrose;
Fosfatase alcalina: elevada, mas em níveis inferiores a 2-3x LSN;
BTF: à custa de direta, indica mau prognóstico;
Albumina: reduzida, mas demora15-21 dias pela meia-vida longa.
Globulinas: as gamaglobulinas estão ELEVADAS, sendo alguns isotipos sugestivos de determinadas doenças, como hepatite autoimune (IgG), colangite biliar primária (IgM) e doença hepática alcoólica (IgA). Com a disfunção hepática, menos bactérias oriundas da circulação porta são depuradas e ocorre aumento na produção de imunoglobuilinas.

Cirrose Descompensada

- ✓ **HIPERTENSÃO PORTA**
- ✓ **ENCEFALOPATIA HEPÁTICA**
- ✓ **SÍNDROME HEPATORRENAL**
- ✓ **COMPLICAÇÕES PULMONARES**
- ✓ **COAGULOPATIA, DESNUTRIÇÃO, CHC**

O paciente com cirrose hepática é caracteristicamente desnutrido e HIPERCATABÓLICO. Ocorre alteração na mucosa absortiva intestinal e alterações no metabolismo proteico. Isso explica o motivo pelo qual a restrição proteica, muito usada no passado, atualmente NÃO é indicada. Outro detalhe: os hepatopatas também podem ter TAP alargado por COLESTASE, já que a mesma promove a redução da secreção de sais biliares, fundamentais para a absorção de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina K.

SÍNDROME DE ZIEVE

Episódios AUTOLIMITADOS DE ANEMIA HEMOLÍTICA AGUDA, que podem se desenvolver em ETILISTAS CRÔNICOS, associados à ESPLENOMEGALIA, ICTERÍCIA e HIPERLIPIDEMIA. A hepatopatia é apenas leve ou incipiente, geralmente com predomínio de esteatose hepática. A patogênese é desconhecida.

Estadiamento e Prognóstico

CHILD-PUGH

- **B**: bilirrubina
- **E**: encefalopatia
- **A**: albumina
- **T**: TAP (INR)
- **A**: ascite

	1	2	3
Bilirrubina (mg/100 ml)	< 2	2-3	> 3
Albumina (g/100 ml)	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
Tempo de protrombina (aumento em segundos)	1-3	4-6	>6
Ascite	Sem ascite	Leve	Moderada
Encefalopatia	Não	Minima	Avançada
A 5-6 pontos	B 7-9 pontos	C 10-15 pontos	

MELD

- **B**: bilirrubina
- **I**: INR
- **C**: creatinina

Se > 20: TRANSPLANTE!

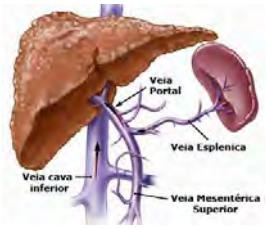
Categoria	Sobrevida em 1 ano	Sobrevida em 2 anos
A: ≤ 6 pontos	100%	85%
B: 7-9 pontos	80%	60%
C: ≥ 10 pontos	45%	35%

2. HIPERTENSÃO-PORTA

VEIA-PORTA: se encontra entre duas redes de capilares.

→ Formada pela **UNIÃO da veia MESENTÉRICA SUPERIOR com a veia ESPLÊNICA**

→ **HIPERTENSÃO-PORTA: GRADIENTE DE PRESSÃO > 5MMHG** (medido através da diferença de pressão entre o sistema porta e o sistema cava).

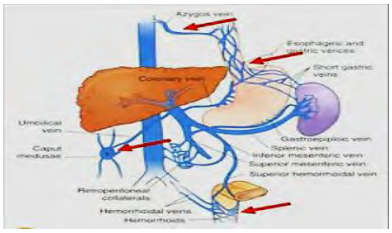


EXAMES: USG doppler (escolha); **EDA** (obrigatória para descartar varizes); **USG endoscópica** (instrumento adicional para varizes); **angioTC e RNM** (úteis tanto quanto USG); **angiografia** (utilizada no planejamento cirúrgico da HIP).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Consequências

- **Varizes esofagogástricas**
- Esplenomegalia
- Varizes anorretais
- **Ascite**
- Cabeça de medusa
- Encefalopatia



SÍNDROME DE CRUVEILHIER-BAUMGARTEN
Recanalização da veia umbilical na hipertensão-porta (antes colabada e conhecida como ligamento falciforme) + frêmito e sopro.

Classificação

Hipertensão porta pré-hepática (função hepática normal/sem ascite)

- **TROMBOSE DE VEIA PORTA** → pode ser espontânea (+ comum em crianças) ou por trombofilias/doenças mieloproliferativas (hipercoagubilidade)/DII, trauma, pancreatite, infecção, esplenectomia, transplante de fígado, TIPS.
- **TROMBOSE DE VEIA ESPLÊNICA** → hipertensão porta segmentar (varizes de fundo gástrico ISOLADAS → veias gástricas curtas) = lembrar-se da pancreatite crônica! O tratamento é com ESPLENECTOMIA! É muito difícil o tratamento endoscópico dessas varizes!
- **AUMENTO DO FLUXO PORTAL** → FAV esplâncnica, esplenomegalia de grande monta.

Hipertensão porta intra-hepática

Pré-sinusoidal (muitas varizes/pouca ascite)

- **ESQUITOSSOMOSE:** o ovo do schistossoma não consegue passar para o sinusoide e acaba parando no espaço porta.
- **FIBROSE HEPÁTICA CONGÊNITA (SÍNDROME DE BANTI):** compreende doenças raras caracterizadas por fibrose hepática, na ausência de atividade nodular regenerativa. A causa não é bem definida, mas parece haver relação com intoxicação por arsênio, exposição a cloreto de vinila (composição do plástico PVC) e hipervitaminose A. Pode estar associada a doença policística hepática e renal.
- **OUTROS:** sarcoidose, colangite biliar primária, hiperplasia nodular regenerativa (doenças que geram hipofluxo hepático, gerando transformação nodular local sem tecido fibroso), Wilson, CHC.

Sinusoidal

- **CIRROSE**: com a alteração da arquitetura hepática, acaba havendo aumento na pressão intrasinusoidal e extravasamento de líquido.

Pós-sinusoidal (poucas varizes/muita ascite)

- **DOENÇA VENO-OCLUSIVA** (obstrução de veia centrolobular = pode estar relacionada com o chá da Jamaica; doença enxerto x hospedeiro, complicação comum no transplante alogênico de MO; irradiação hepática).

Hipertensão porta pós-hepática

- **BUDD-CHIARI** (trombose de veia hepática devido hipercoagubilidade)
- **OBSTRUÇÃO DE CAVA INFERIOR** (causada por trombose, neoplasia). Clínica sugestiva: edema de MMII e circulação colateral no DORSO.
- **DOENÇAS CARDÍACAS ("CORAÇÃO DIREITO")** (pericardite obstrutiva, insuficiência tricúspide). Qualquer aumento da pressão nas cavidades direitas do coração pode ser transmitido sequencialmente para as veias cava inferior, hepática e porta!

Obs: orgãos que mais sofrem com a hipertensão porta: intestino e baço. Mesmo assim, não existem varizes neles.

3. ASCITE

Manobras Semiológicas

- Piparote
- Macicez móvel de decúbito
- Semicírculos de Skoda
- Sinal da Poça
- Toque retal (+ sensível)

Paracentese:

"É importante saber a semiotécnica para a prova prática!"

Onde? Fossa ilíaca esquerda

Qual ponto? 1/3 médio lateral da linha entre umbigo e crista ilíaca

Quanto? 20-30ml. **E se estiver causando desconforto resp?** Litros!

O que pedir? Celularidade com diferencial, proteínas totais, albumina, glicose, LDH, amilase, gram + cultura (pacote mínimo) + pesquisa de células neoplásicas se vier sangue ou ADA se desconfiar de TB.

Ascite... Ou é hipertensão porta ou é doença do peritônio!

Gradiente de albumina soro-ascite (GASA) = albumina soro – albumina ascite

≥ 1,1 = TRANSUDATO/HIPERTENSÃO PORTA (cirrose, IC, Budd-Chiari, pericardite obstrutiva, MTX hepática, hepatite alcóolica)

< 1,1 = EXSUDATO/DOENÇA DO PERITÔNIO (via neoplasia, tuberculose, doença pancreática, infecções, hipoalbuminemia, lesão ductal, colagenoses e vasculites, ascite urinária...)

ASCITE DA CIRROSE

- Causa mais comum... GASA alto ('alto gradiente/alta pressão')
- Bioquímica e citometria normais (PROTEÍNAS TOTAIS < 2,5)

ASCITE NEOPLÁSICA (ovário > colorretal > estômago)

- 2ª causa mais comum de ascite... GASA baixo
- Citologia oncótica positiva, proteínas e LDH altos

ASCITE CARDÍACA

- GASA alto (geralmente por pericardite constrictiva)
- Citometria e bioquímica normais (PROTEÍNAS TOTAIS > 2,5)

ASCITE TUBERCULOSA

- GASA baixo
- Suspeitar em pacientes jovens não cirróticos com ascite
- Causa mais importante de ascite infecciosa
- Predomínio de mononucleares (> 500), ADA ALTA
- Laparoscopia (excelente exame com ± 100% de sensibilidade = detecta granulomas no peritônio)

ASCITE NEFRÓTICA

- Peculiaridade: é transudativa, mas a hipoalbuminemia reduz os valores do GASA para abaixo de 1,1, classificando-a erroneamente como exsudativa.

CONCEITOS IMPORTANTES

1. A concentração de albumina no sangue e no líquido ascítico varia ao longo do dia. Portanto, coletar sangue periférico e líquido ascético simultaneamente.
2. Hipotensão reduz pressão porta e diminui o GASA.
3. A concentração de lipídios altera os valores de albumina e do GASA nas ascites quilosas.
4. Nos casos de hiperglobulinemia (> 5) pode haver alteração do GASA.
5. Podemos ter GASA > 1,1 com neoplasia ou infecção! Esse valor garante hipertensão porta, mas não descarta uma dessas situações associada!
6. Em derrames hemorrágicos, como o sangue tem leucócitos, corrigir: subtrai-se um PNM para cada 250 hemácias encontradas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

- **RESTRIÇÃO DE SÓDIO** (2g/dia ou 88mEq/dia)
- **RESTRIÇÃO HÍDRICA SOMENTE SE HIPONATREMIA GRAVE OU SINTOMÁTICA** (< 120 – 125)
- **SE RESTRIÇÃO DE SÓDIO NÃO ADIANTAR: DIURÉTICOS** (espironolactona 100-400mg/dia + furosemida 40-160mg/dia)

Todo paciente cirrótico tem liberação de fatores vasodilatadores, como o óxido nítrico. Ocorre a vasodilatação principalmente no leito intestinal (esplâncnico). E esse leito vasodilatador acaba roubando fluxo de órgãos nobres! O corpo, na tentativa de compensar essa vasodilatação, ativa sistemas que promovem a vasoconstrição, com o SRAA e a vasopressina (ADH)! O problema é que o corpo paga o preço por isso... Vai reabsorver sódio e a água vem junto! Piora a ascite! E é nisso que constitui o tratamento! Antagonizar a aldosterona (espironolactona) e atrapalhar a vida do ADH (furosemida).

ALGUNS CUIDADOS...

1. O surgimento de encefalopatia ou retenção azotêmica indica suspensão imediata da terapia diurética, já que pode se tratar de um evento deflagrador!
2. A medida da excreção de sódio é um bom parâmetro para averiguar se a perda de peso é ou não satisfatória. O objetivo do tratamento é manter a excreção acima de 78mmol/dia.
3. Não usar AINE! Reduz a excreção renal de sódio!
4. Usar com cautela nos pacientes cirróticos IECA e BRA para evitar hipotensão grave.
5. Evitar propranolol! Reduz a perfusão renal!

- **SE ASCITE REFRATÁRIA** (incapacidade de resolução da ascite com restrição dietética confirmada por urina 24h ou utilização de dose máxima de diuréticos ou recorrência precoce após paracentese): **PARACENTESES TERAPÊUTICAS SERIADAS, TIPS, transplante, shunt peritônio-venoso.**

Obs: no caso de ascite refratária aos diuréticos, ainda podemos tentar como medida conservadora a **SUSPENSÃO DE BETABLOQUEADORES**, caso estejam em uso (muitos pacientes tem varizes de esôfago associadas), para melhorar a perfusão renal; ou **MIDODRINA**, que realiza vasoconstrição periférica, aumenta a PA e também melhora a perfusão renal.

Qual a meta do tratamento?↓0,5KG/DIA OU ↓1KG/DIA SE EDEMA.

E se houver desconforto respiratório?

- **SE PARACENTESE DE GRANDE VOLUME (> 5 LITROS): REPOR 6-10G DE ALBUMINA POR LITRO RETIRADO (!!!)**
- Os frascos de albumina estão na concentração de 20% (20g/100ml). Portanto, num frasco usual de 50ml, temos 10 gramas. Se tirarmos 7 litros numa paracentese, estaria indicada a reposição de 7 litros x 8 gramas = 56 gramas = 5 frascos.

Peritonite Bacteriana Espontânea (PBE)

- Translocação **MONOBACTERIANA** (E. coli ou Klebsiella > Pneumococo)
- Febre, dor abdominal, encefalopatia (mas pode ser assintomática)
- **PNM > 250** (é neutrófilos! Não é leucócitos! Cuidado em prova)

→ **Ascite neutrofílica: PNM > 250 E CULTURA NEGATIVA** = não muda a conduta, trata. Considerar também outras possibilidades, como hemorragia, carcinomatose, TB, pancreatite e uso prévio de ATB.

→ **Bacterascite: PNM < 250 E CULTURA POSITIVA** = se tiver sintomas, trata. Se não tem sintomas, repunciona em 48 horas, se quiser.

- **Tratamento:** cefalosporina de 3ª geração (preferência por **CEFOTAXIMA 2G 8/8H**) por **5 dias. Ceftriaxone, amox-clav e ofloxacino sãoalternativas.**
  - ✓ **Obs:** ceftriaxone depende da ligação proteica para atingir o líquido ascítico e muitas vezes esses pacientes estão depletados de proteína! Por isso não é a melhor alternativa!
  - ✓ A falta de resposta ao tratamento deve levantar a suspeita de PBS.

E as profilaxias?

→ **PRIMÁRIA:**

- **Aguda (pós-sangramento por varizes) = CEFTRIAXONE OU NORFLOXACINO OU SMZ-TMP 800-160MG POR 7 DIAS**
- **Crônica (proteínas na ascite ≤ 1,5 + pelo menos um: creatinina ≥ 1,2, ureia > 53,5, BT ≥ 3, Child-Pug ≥ 9) = NORFLOXACINO 400MG/DIA OU SMZ-TMP 800-160MG/DIA PARA O RESTO DA VIDA**

→ **SECUNDÁRIA:**

- **Para todos = NORFLOXACINO/SMZ-TMP PARA O RESTO DA VIDA**

→ **SÍNDROME HEPATORRENAL:**

- **ALBUMINA (1,5G/KG 1º DIA E 1G/KG 3º DIA)**

A PBE pode levar à disfunção renal em 33% dos pacientes, pela diminuição do fluxo sanguíneo renal após vasodilatação esplâncnica mediada por óxido nítrico.

CUIDADO COM QUESTÃO!

Paciente já cirrótico, com ascite em uso de diuréticos e faz PBE: tratar PBE, SUSPENDER DIURÉTICOS e NÃO FAZER NOVA PARACENTESE VOLUMOSA, pensando na síndrome hepatorrenal!

Peritonite Bacteriana Secundária (PBS)

- Leucocitose com desvio e **POLIMICROBIANA**
- **Geralmente por perfuração visceral, pós-paracentese, etc.**
- **FALAM A FAVOR DE PBS: 2 OU + NO LÍQUIDO ASCÍTICO → PROTEÍNA > 1G/DL; GLICOSE < 50; LDH ELEVADA**
- **Outros que ajudam: CEA > 5 e FA > 240**
- **Conduta:** exame de imagem ("saber o que houve com essa barriga") **+ CEFALOSPORINA DE 3ª + METRONIDAZOL** + avaliar intervenção cirúrgica (pode ser apendicectomia, diverticulite, etc)

Outras Complicações

- Celulite (comum), hérnias da parede abdominal, "hidrotórax hepático" (derrame pleural a direita, mas que também pode ser bilateral), "ascite tensa" (dificuldade respiratória e de alimentação).

4. VARIZES ESOFAGOGÁSTRICAS

ATENÇÃO!

Gradiente pressórico > 5mmHg = hipertensão porta
Gradiente pressórico > 10mmHg = varizes
Gradiente pressórico > 12mmHg = risco aumentado de sangrar

Primeiros Conceitos...

- **Grande risco: HEMORRAGIA** (1/3 dos pacientes apresenta)
- **Presente em** 50% dos cirróticos (é importante EDA 2-2 anos)
- **Mortalidade:** 20-30% se romper (50% se Child C)
- **Ocorre RESSANGRAMENTO** em 60% dos casos em 1 ano.
- **Local + comum de sangramento: TERÇO INFERIOR DO ESÔFAGO**.
- **Consequências:** broncoaspiração e hipoxemia; precipitação de encefalopatia hepática pelo aumento da produção de amônia e substâncias nitrogenadas (degradação intestinal das proteínas do sangue); precipitação de SHR; facilitação da translocação de microorganismos entéricos, predispondo a PBE.

GASTROPATIA HIPERTENSIVA PORTAL (GHP): sempre que o paciente sangra, devemos fazer EDA, que não é somente terapêutica, mas também serve para alguns diagnósticos diferenciais, como a GHP! Trata-se de uma condição caracterizada por alterações na mucosa do estômago também relacionadas a hipertensão porta. Na EDA, notamos uma mucosa com áreas esbranquiçadas reticulares entremeadas a áreas róseas (por vezes sangrantes), dando o aspecto de "pele de cobra". Sua principal forma de apresentação é a perda crônica de sangue pelo TGI, algumas vezes com intensa anemia, mas também pode haver hematêmese e melena. O sangramento é difuso por toda a mucosa e não costuma responder aos antiácidos e nem a terapia endoscópica. O controle acaba sendo obtido com fármacos (terlipressina, octreotide) TIPS e derivações cirúrgicas + controle crônico com betabloqueadores, como o propranolol.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Preditores de Sangramento

- Grau de insuficiência hepática **(CHILD-PUGH);** a partir de B
- Grau de **HIPERTENSÃO-PORTA;** gradiente > 12mmHg
- **CALIBRE E LOCALIZAÇÃO DAS VARIZES**: 1/3 inferior sangra mais;
  - ✓ F1 (pequeno calibre): pequenas e não tortuosas (< 3mm);
  - ✓ F2 (médio calibre): aumentadas e tortuosas que ocupam < 1/3 do lúmen (3-5mm)
  - ✓ F3 (grosso calibre): grandes e tortuosas que ocupam > 1/3 do lúmen (> 5mm)
- Sinais endoscópicos: **CORDÕES AVERMELHADOS SOBRA AS VARIZES E PONTOS HEMATOCÍTICOS.**
- **ASCITE VOLUMOSA**: aponta doença hepática avançada e consequentemente maior risco de sangramento.
- Elastografia transitória: **ET < 20 KPA E CONTAGEM PLAQUTÁRIA > 150.000 POSSUEM RISCO BAIXO DE SANGRAMENTO**. Nesses casos, nem precisa o rastreio endoscópico. Seguir apenas com ET e contagem de plaquetas anualmente: se a rigidez hepática aumentar ou as plaquetas caírem, o rastreio fica indicado!

Entendendo as profilaxias...

Situação A: nunca sangrou

- **COM CIRROSE + SEM VARIZES**= EDA a cada 2-3 anos
- **COM CIRROSE + COM PEQUENAS VARIZES:** EDA a cada 1-2 anos.
- **COM CIRROSE + CHILD B/C:** EDA a cada 1 ano

Obs: se ET < 20 kPa e plaquetas > 150.000, não precisa rastrear!

- **SE ALTO RISCO** = profilaxia primária. **Quem é de alto risco?**
  - ✓ **C**alibre médio (F2) e grosso (F3)
  - ✓ **C**herry-red spots (manchas **c**erejas)
  - ✓ **C**hild B e C

Como fazer a profilaxia primária? "Betabloqueador OU LE"

- Fazer betabloqueador não seletivo (propranolol 20mg 12/12h ou nadolol 20mg/dia ou carvedilol). Promovem vasoconstrição esplâncnica (predomina o efeito alfa) e consequentemente reduzem o fluxo venoso para o sistema porta. Procurar manter FC em repouso de 50-55bpm. **(*)** Atualmente fazemos b-bloqueador para todos os pacientes com hipertensão-porta.
- **Se contraindicação:** ligadura elástica via EDA (a cada 1-2 semanas até obliteração do vaso). Em seguida, faz-se vigilância endoscópica com EDA 1-3 meses depois e, consecutivamente, a cada 6 meses,
- **Alternativas já descritas:** nitrato e sinvastatina (elevam óxido nítrico na circulação intra-hepática); prasozin/clonidina (bloqueio adrenérgico) e captopril/losartana (bloqueio na angiotensina). O problema dos venodilatadores é agravar a retenção de Na+ e a vasoconstrição renal.

Situação B: sangrou

- ✓ Estabilização hemodinâmica (primeira coisa sempre!)
- ✓ Descobrir fonte e tratar
- ✓ Prevenir complicações

Vamos dissecar cada um desses tópicos

(1) Estabilização Hemodinâmica:

- Cristaloides/Sangue (Manter Hb entre 7-8)/Plasma (se INR > 1,7)
- Não é para fazer betabloqueador na vigência de sangramento!

(2) Descoberta da Fonte e Tratamento:

- **ERITROMICINA 2h antes da EDA** (na ausência de CI, como QT alargado)
- **ENDOSCOPIA EM ATÉ 12 HORAS**

-- LIGADURA ELÁSTICA (escolha), ESCLEROTERAPIA (útil para sangramentos de grande monta), CIANOCRILATO (mais utilizado para varizes gástricas)

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES!
Complicações da LE: a principal é ulceração mucosa, que pode provocar sangramento em 20% dos casos. Outras: febre baixa, disfagia temporária, derrame pleural assintomática e dor torácica retroesternal.
Varizes gástricas: pior prognóstico! Preferir o cianocrilato! Injeções de trombina humana despontam como terapia promissora. Na indisponibilidade destes, o grande tratamento é a terapia farmacológica, seguida de TIPS ou cirurgia nos casos refratários.

Classificando a Hemorragia Digestiva
- Leve: não há alterações hemodinâmicas;
- Moderada: hipotensão reversível em 1h com sangue;
- Maciça: choque hipovolêmico após 1L na 1ª hora ou 2L de sangue nas primeiras 24h, com hemoglobina < 8.

- **VASOCONSTRICTORES ESPLÂNCNICOS EV** (Somatostatina, octreotide, TERLIPRESSINA) para promover vasoconstrição esplâncnica por 2-5 dias
- **BALÃO (SE REFRATÁRIO OU INDISPONIBILIDADE DE EDA) COMO MEDIDA TEMPORÁRIA (máx 24 HORAS)**

-- SENGSTAKEN-BLAKEMORE (3 vias) ou MINNESOTA (4 vias)

- **TIPS** (shunt portossistêmico intra-hepático transjugular entre a veia hepática e a veia porta) **SE AINDA REFRATÁRIO**

-- **Vantagem:** bom para transplante e ↓ascite. Não modifica a anatomia do sistema porta e cava!

-- **Desvantagem:** encefalopatia/estenose ("o tubo colocado não banha os hepatócitos, que deixam de detoxificar a amônia")

-- **Contraindicação:** IC direita/doença cística hepática (absolutas), hipertensão pulmonar moderada/severa, trombose de veia porta ou hepáticas.

- **CIRURGIA (URGÊNCIA)**

-- Shunts NÃO SELETIVOS ("porto-cova") = encefalopatia é regra e cursa com hepatite isquêmica.

(3) Prevenção de complicações:

- **PERITONITE BACTERIANA ESPONTÂNEA**

-- Ceftriaxone 1g IV, seguido por **NORFLOXACINO** 400mg 12/12h por 7d. Previne PBE, mas também reduz ressangramento e morte.

- **RESSANGRAMENTO (PROFILAXIA SECUNDÁRIA)**

--- Não submetidos a TIPS/cirurgia de urgência

--- **BETABLOQUEADOR E LIGADURA ELÁSTICA**

Iniciar o betabloqueador em aproximadamente 6 dias do sangramento, depois que o paciente já estiver estabilizado. Repetir a LEV a cada 2-4 semanas até que os vasos sejam totalmente obliterados. Depois disso, é questionável a necessidade de continuar com os betabloqueadores, exceto quando se trata de GHP. Podemos associar os betabloqueadores ao NITRATO, que pode ser útil somente aqui na profilaxia secundária.

Obs: alguns estudos recomendam a profilaxia com lactulose e rifaximina para encefalopatia hepática após episódio de sangramento digestivo.

--- **Se refratário:** TIPS ou cirurgia eletiva de Warren/transplante

--- Cirurgias eletivas (shunt seletivo – Warren* ou desconexão**)

(*) É a derivação esplenorrenal distal (liga esplênica com renal).
Vantagem: mantém o fluxo mesentérico portal (resolve as varizes)
Desvantagem: pode piorar a ascite

(**) É a desconexão ázigo-portal:
Ligadura de v. gástricas + esplenectomia (única com esplenectomia)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

5. ENCEFALOPATIA HEPÁTICA

Conceitos

- **↑AMÔNIA (NH_3)** e outras toxinas intestinais que chagam a circulação sem ser depuradas, tanto por disfunção primária dos hepatócitos (insuficiência hepatocelular), quanto por shunt portossistêmico (hipertensão porta), cursando com flapping, letargia, sonolência.
- Em condições normais, o fígado transformaria amônia em ureia ou glutamina, eliminando-as pelas fezes e urina.
- Detalhe: **OS NÍVEIS SÉRICOS DE AMÔNIA NÃO SE CORRELACIONAM COM A GRAVIDADE DA ENCEFALOPATIA**.

Classificação

Mecanismo Subjacente

- ✓ **TIPO A:** associado à falência hepática aguda
- ✓ **TIPO B:** associada a by-pass portossistêmico
- ✓ **TIPO C:** associado à cirrose e hipertensão portal

Evolução

- ✓ **EPISÓDICA** (esporádica)
- ✓ **RECORRENTE** (períodos com duração até 6 meses)
- ✓ **PERSISTENTE** (alterações permanentes com períodos de exacerbação franca)

Diagnóstico

- **DIAGNÓSTICO CLÍNICO** (!), por mais que eu possa dosar a NH_3 (a dosagem é errátil e varia muito ao longo do dia) e usá-la para monitorar o tratamento. Outro marcador em estudo é a 3 nitrotirosina , que ainda precisa de validação para uso clínico.

Estágios

Mínima: testes psicomotores prejudicados. Resto normal.

1: Leve perda da atenção / Adição e subtração prejudicados / Flapping leve

2: Letárgico / Desorientado / Comportamento inadequado / Fala arrastada / Flapping evidente

3: Sonolento, mas responsivo / Desorientação severa e comportamento bizarro / rigidez muscular e clônus / hiper-reflexia

4: Coma / postura de Descerebração

Obs: a partir do grau II, consideramos EG "franca" ou "aberta"

Fatores Precipitantes

- **PÓS-HEMORRAGIA TGI**, **CONSTIPAÇÃO, PBE**, **ALCALOSE** (seja por hipocalemia ou uso de diuréticos. É a que mais cai em prova), **DIURÉTICOS**, hipovolemia e desidratação, excesso de proteínas na dieta, hipóxia, infecções, medicações (narcóticos e sedativos, etc), TIPS e procedimentos cirúrgicos.

> O flapping também pode estar presente na encefalopatia urêmica, carbonarcose, DPOC, pré-eclâmpsia grave ou eclampsia e intoxicação pelo lítio!

Tratamento

- **REMOVER FATORES PRECIPITANTES:** profilaxia de varizes, PBE; uso correto e não abusivo de diuréticos e evitar constipação intestinal!
- **EVITAR RESTRIÇÃO PROTEICA** (mas priorizar proteínas vegetais ou repor BCAA), por mais que a amônia seja derivada das proteínas da dieta, visto que o paciente já tem pouca proteína.
- **LACTULOSE** (efeito laxativo e de tornar o pH do cólon mais ácido, facilitando a conversão de NH_3 em NH_4) visando 2-3 evacuações diárias.
- **ATB** (neomicina, metronidazol, rifaximina). Rifaximina 550mg VO 12/12 horas é a melhor opção para ser adicionada a lactulose. Neomicina é administrada na tentativa de reduzir a flora bacteriana colônica produtora de amônia. É um aminoglicosídeo e pode ser ototóxico e nefrotóxico.
- **OUTRAS OPÇÕES:** complexo ornitina-aspartato/LOLA (aumenta transformação de amônia em ureia), benzoato de sódio (aumenta excreção renal de nitrogênio) e sulfato de zinco são alternativa em casos refratários. Melatonina, naltrexona, antagonistas serotoninérgicos já foram citados em estudo.
- **TRANSPLANTE HEPÁTICO**: como a sobrevida em 1 ano após um episódio de EH é de 40%, o paciente deve ser submetido a uma avaliação para entrar na fila.

Profilaxia

Como já dito, alguns estudos mostraram que a lactulose ou rifaximina poderiam ser utilizadas como profilaxia para encefalopatia hepática após episódio de sangramento, mas isso ainda carece de evidência científica.

6. SÍNDROME HEPATORRENAL

Conceitos

- Ocorre em 10% dos pacientes com cirrose hepática avançada.
- É como se fosse uma "IRA pré-renal que não responde a volume."
- Pode ser decorrente de uma **PBE** ou de uma **DOENÇA HEPÁTICA GRAVE**

O que acontece?

A VASODILATAÇÃO ESPLÂNCNICA ROUBA A CIRCULAÇÃO RENAL!

- **VASODILATAÇÃO PERIFÉRICA** por liberação de **ÓXIDO NÍTRICO** pelos vasos em resposta ao surgimento de toxinas não depuradas na circulação > **VASOCONSTRIÇÃO RENAL COMPENSATÓRIA** (mecanismo pouco esclarecido) sem hipovolemia/lesão renal.

Critérios Diagnósticos

- ✓ **DOENÇA HEPÁTICA COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AVANÇADA E HIPERTENSÃO PORTAL**
- ✓ **CREATININA > 1,5** (ou aumento ≥ 0,3 em 48h ou ≥ 50% em 7 dias)
- ✓ **AUSÊNCIA DE MELHORA DA CREATININA** após pelo menos 2 dias de retirada de diuréticos e expansão volêmica com albumina (1g/kg/dia até o limite de 100g/dia)
- ✓ **AUSÊNCIA DE CAUSA APARENTE:** choque, infecção bacteriana, uso recente ou atual de drogas nefrotóxicas e ausência de sinal ultrassonográfico sugestivo de obstrução ou doença parenquimatosa renal;
- ✓ **PROTEINÚRIA no máximo < 500 e HEMATÚRIA no máximo < 50**
- ✓ **SÓDIO URINÁRIO REDUZIDO** (< 10 mEq/L)

> Cabe ressaltar que só uma minoria dos pacientes cirróticos com piora da função renal apresentam SHR! Inclusive, atualmente existem marcadores que podem ajudar, como a LIPOCALINA NEUTROFÍLICA URINÁRIA ASSOCIADA A GELATINASE, que se mostra com valores mais elevados na lesão renal aguda (325 ng/ml) que na SHR (105 ng/ml).

Classificação

TIPO 1

- ✓ Rápida progressão (< 2 semanas), aumento de Cr > 2x a inicial, geralmente precipitada por PBE. Prognóstico ruim (sobrevida média de cerca de 2 semanas)!

TIPO 2

- ✓ Cr entre 1,5 – 2, evolução mais insidiosa, associada a ascite refratária. Melhor prognóstico.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

- **ALBUMINA 1G/KG POR 2-3 DIAS** (para aumentar a perfusão renal, pois mantém o líquido no intravascular) + **TERLIPRESSINA** (por gerar vasoconstrição esplâncnica e redirecionar o fluxo para o rim). Entretanto, o que costuma resolver é somente o **TRANSPLANTE.**

Deve ser obtido um aumento de pelo menos 16mmHg da PAM e a melhora clínica costuma ser observada após a primeira semana de tratamento. TIPS e diálise extracorpórea com albumina são opções que podem servir como "ponte" até realização do transplante.

PERCEBA... QUANDO USAR ALBUMINA NA CIRROSE?

(1) Diagnóstico e tratamento da SHR
(2) Profilaxia da SHR pós-PBE
(3) Pós-paracentese de grande monta (> 5 litros): 6-8g por litro retirado

7. COMPLICAÇÕES PULMONARES DA CIRROSE

São duas complicações principais (síndrome hepatopulmonar e hipertensão hepatopulmonar), com características particulares em cada uma e que não podem ser confundidas!

7.1. SÍNDROME HEPATOPULMONAR

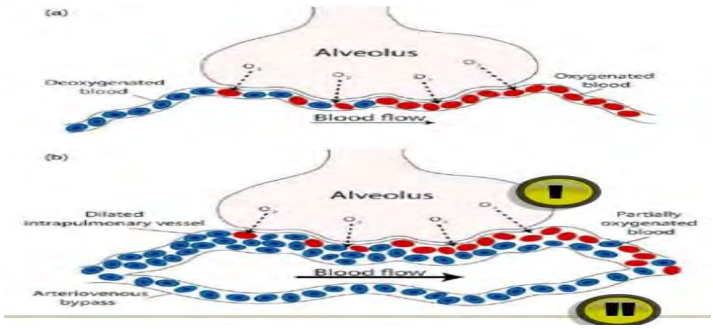
Introdução

- Trata-se de uma condição presente em 5-10% dos pacientes que aguardam transplante hepático e se caracteriza basicamente por 3 achados:
  - ✓ **DOENÇA HEPÁTICA ESTABELECIDA**
  - ✓ **HIPOXEMIA** (gradiente alvéolo-arterial elevado em ar ambiente)
  - ✓ Evidências de alterações vasculares intrapulmonares, referidas como **DILATAÇÕES VASCULARES INTRAPULMONARES (DVIP)**

Fisiopatologia

- DILATAÇÃO DO CAPILAR PULMONAR LEVANDO A SHUNT DIREITA-ESQUERDA!

"No paciente com SHP os capilares pulmonares estão extremamente dilatados, aumentando a distância entre as hemácias e o capilar, prejudicando a oxigenação."



Manifestações clínicas

- Achados clássicos (dispneia aos esforços, cianose de lábios e extremidades, baqueteamento digital e aranhas vasculares).
- **PLATIPNEIA:** dispneia que surge ou piora sentado ou em pé
- **ORTODEÓXIA:** queda acentuada da saturaçãoo quando deitado

Diagnóstico

- **HIPOXEMIA ARTERIAL PAO2 < 80 OU GAA > 20MMHG,**
- **EVIDÊNCIA DE SHUNT VASCULAR PULMONAR** (ECO contrastado/com microbolhas ou Cintilografia com macroagregados de albumina)
- Angiografia pulmonar nos casos duvidosos.
- A coexistência de anormalidades pulmonares, como derrame pleural ou obstrução ao fluxo expiratório, comum em pacientes com doenças hepáticas, não exclui o diagnóstico de SHP.

Tratamento

- **SUPORTE + TRANSPLANTE HEPÁTICO** (mortalidade de 40% em 2,5 anos)

7.2. HIPERTENSÃO PORTOPULMONAR

A manifestação clínica pode ser semelhante (dispneia aos esforços) ou associada a alguns achados mais característicos como **SÍNCOPE, DOR TORÁCICA, B2 HIPERFONÉTICA E BATIMENTO DE VD**, mas o mecanismo é diferente: aqui ocorre **VASOCONSTRIÇÃO** do leito pulmonar! Inicialmente é reversível, mas pode se tornar irreversível se não tratada.

O tratamento é com **ANTICOAGULAÇÃO E DROGAS VASODILATADORAS** como epoprostenol, bosentan e sildenafil. Como a pressão pulmonar arterial média > 50-60mmHg constitui uma contraindicação para o transplante, **O PROCEDIMENTO NÃO PODE SER POSSÍVEL PARA ESTA CONDIÇÃO.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

GASTRO ENTEROLOGIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. DOENÇAS DO ESÔFAGO

Disfagia de Transferência

→ **"Engasgo"** (1/3 superior = músculo esquelético)

- **Doenças musculares** (ex: dermatopolimiosite, miastenia gravis)
- **Doenças neurológicas** (ex: ELA, esclerose múltipla, AVE)

Disfagia de Condução

→ **"Entalo"** (2/3 inferiores = músculo liso)

- **Obstrução mecânica** (principal exemplo: divertículo de Zenker)
- **Distúrbio motor** (principais exemplos: acalasia e EED)

Aprofundando a disfagia de condução...

Clínica: DISFAGIA + REGURGITAÇÃO + PERDA DE PESO

Abordagem Inicial: ESOFAGOGRAFIA BARITADA

Causas

→ **Obstrução mecânica:**

- Divertículo | Aneis e membranas | Estenose péptica | Tumor

→ **Distúrbio motor:**

- Acalásia | Esclerodermia | Espasmo esofagiano difuso

1.1. DISTÚRBIOS MOTORES DO ESÔFAGO

ACALÁSIA

Conceitos:

- **DESTRUIÇÃO DO PLEXO DE AUERBACH**
- Se secundária à doença de Chagas: destruição de Auerbach e Meissner
- **HIPERTONIA DO EEI** (P > 35mmHg)
- Perda do relaxamento fisiológico do EEI
- **PERISTALSE ANORMAL**
- Mais comum em **JOVENS (em torno de 40 anos)**
- Sarcoidose, amiloidose e CA gástrico que infiltra o esôfago podem promover os mesmos sintomas.
- É **FATOR DE RISCO** (e diagnóstico diferencial) **PARA CA DE ESÔFAGO,** mas o **CÂNCER TEM EVOLUÇÃO MAIS ABRUPTA!**

Clínica:

- **DISFAGIA, REGURGITAÇÃO, PERDA DE PESO,** halitose, tosse noturna, engasgo pós-prandial. Instalação **INSIDIOSA!**

Diagnóstico:

- Esofagografia baritada (**BICO DE PÁSSARO, PONTA DE LÁPIS, CHAMA DE VELA**)

- **EDA** (mais para afastar câncer/pregas convergentes). Deve ser solicitada para todo paciente com acalasia!
- **ESOFAGOMANOMETRIA (PADRÃO-OURO):** mostra a hipertonia do EEI (> 35mmHg), peristalse anormal e perda do relaxamento fisiológico do EEI (primeiro parâmetro a se alterar)

Obs: também existe a **ESOFAGOMANOMETRIA DE ALTA RESOLUÇÃO**, que é o exame mais sensível e específico de todos!

Tratamento:

É de acordo com a CLASSIFICAÇÃO DE MASCARENHAS e é PALIATIVO, já que não temos como substituir os neurônios lesados.

→ **Grau I: até 4cm = NITRATO, ANTAGONISTA DE CÁLCIO, SILDENAFIL/TOXINA BOTULÍNICA VIA EDA (a cada 3 meses)**

→ **Grau II: 4-7cm = DILATAÇÃO PNEUMÁTICA ENDOSCÓPICA POR BALÃO**

→ **Grau III: 7-10cm = CARDIOMIOTOMIA HELLER + FUNDOPLICATURA** (evita refluxo)

→ **Grau IV: > 10cm (megaesôfago) = ESOFAGECTOMIA (elimina o risco de adenocarcinoma).** No Brasil, ainda se tanta algo mais conservador, que é a **CIRURGIA DE THAL-HATAFUKU.**

ESPASMO ESOFAGIANO DISTAL

Conceitos:

- Distúrbio neurogênico generalizado da motilidade esofágica caracterizado por contrações não propulsivas, simultâneas e vigorosas do esôfago.
- Mais comum: **MULHERES DEPRESSIVAS, ANSIOSAS, "PROBLEMÁTICAS"**

Clínica:

- **DISFAGIA + PRECORDIALGIA** (diagnóstico diferencial com IAM)

Diagnóstico:

- Esofagografia baritada (**"ESÔFAGO EM SACA-ROLHAS"**)
- Padrão-ouro: **ESOFAGOMANOMETRIA COM TESTE PROVOCATIVO**, já que a clínica é intermitente (mostra **CONTRAÇÕES VIGOROSAS NÃO PERISTÁLTICAS, PROLONGADAS, DE GRANDE AMPLITUDE, REPETITIVAS E SIMULTÂNEAS, QUE PREDOMINAM NOS 2/3 INFERIORES**)

Tratamento:

- Nitratos, antagonistas do canal de cálcio > **ESOFAGOMIOTOMIA LONGITUDINAL**
- Anticolinérgicos (relaxantes dos músculos lisos) NÃO são úteis, pois os principais nervos que regulam as contrações esofagianas não são colinérgicos.

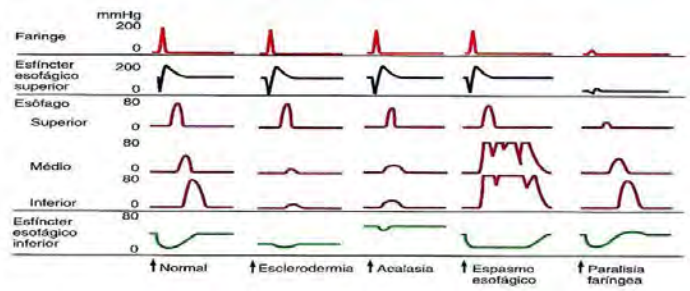
ESÔFAGO EM QUEBRA NOZES

Conceitos: ondas peristálticas com **ALTA AMPLITUDE (frequentemente > 400mmHg)**, porém, **EFICAZES**, diferente de acalasia e EED, por hipertrofia (etiologia desconhecida) das fibras musculares do esôfago.

Clínica: DISFAGIA E DOR RETROESTERNAL

Diagnóstico: ESOFAGOMANOMETRIA. Esofagografia é inespecífica nesses casos.

Tratamento: mesmo esquema do EED



ESÔFAGO ESOFAGIANO INFERIOR HIPERTENSIVO

- É uma **VARIANTE DA ACALASIA**. Menos comum.
- Consiste na presença de disfagia e dor torácica + EEI com tônus aumentado na manometria, mas **SEM CRITÉRIOS SUFICIENTES PARA DEFINIR ACALASIA** → apesar de hipertensivo, **PODE APRESENTAR RELAXAMENTOS, AINDA QUE INCOMPLETOS**.
- Tratamento endoscópico, com botox ou dilatação pneumática. Se refratário ou grave, cardiomiotomia a Heller + confecção de válvula antirrefluxo.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

MOTILIDADE ESOFAGIANA INEFETIVA

- Pode ser considerada como uma **COMPLICAÇÃO MOTORA DA DRGE**. Após prolongada ação de refluxo ácido, o esôfago distal pode ter sua motilidade comprometida. **O DANO É IRREVERSÍVEL** e os sintomas se misturam com a própria DRGE.
- **Diagnóstico** com esofagomanometria: esôfago distal mostrando contrações de baixa amplitude (< 30 mmHg) e falha de condução > 30%.
- **Não existe tratamento eficaz**. Tem que **PREVENIR DRGE**.

ESOFAGOPATIA DA ESCLEROSE SISTÊMICA

- Intensa **FIBROSE** da musculatura lisa do esôfago, com redução da pressão no EEI, gerando **disfagia de condução (entalo).** A manometria mostra redução na motilidade do esôfago distal.

1.2. OBSTRUÇÃO MECÂNICA DO ESÔFAGO

Obstrução Extrínseca

- Pode ocorrer por alterações na coluna vertebral (ex: espondilite); abscessos e massas retrofaríngeas, divertículos, bócio, compressão cardiovascular (**AUMENTO DE ÁTRIO ESQUERDO** → causa clássica: estenose mitral), etc.

Divertículos

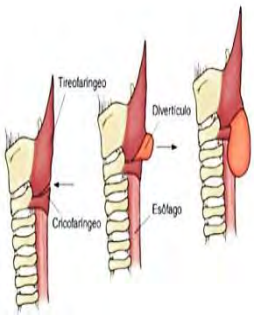
São bolsas formadas a partir da parede do esôfago, que podem acumular alimento (causando **regurgitação e halitose**) ou mesmo comprimir o esôfago quando cheios, causando disfagia.

- ✓ **Verdadeiros:** formados por todas as camadas;
- ✓ **Falsos:** formados por apenas mucosa e submucosa;
- ✓ **Intramurais:** formados por apenas mucosa e submucosa, mas herniam para dentro da camada muscular (ficam "submersos" no músculo).

DIVERTÍCULO DE ZENKER

Conceitos:

- Mais comum... **HIPERTONIA DO ESFÍNCTER ESOFAGIANO SUPERIOR**
- Formado por fragilidade da parede posterior da faringe distal.
- Hipertonia do cricofaríngeo
- Herniação da mucosa e subcmucosa (**DIVERTÍCULO FALSO DE PULSÃO**)
- Mais comum em **IDOSOS** (60-70 anos) e do **LADO ESQUERDO**
- Entre os músculos tireo e cricofaríngeo (**TRIÂNGULO DE KILLIAN**)



Clínica:

- Disfagia, halitose, regurgitação

Diagnóstico:

- **ESOFAGOGRAFIA BARITADA**
- **ENDOSCOPIA NÃO!** Risco de perfuração...
- Esofagomanometria não é necessária para confirmação diagnóstica, mas mostraria hipertonia do EES.

Tratamento:

- Miotomia se < 2cm (não dá clínica/não cai em prova)
- **MIOTOMIA + DIVERTICULOPEXIA (ATÉ 5CM) OU DIVERTICULECTOMIA (> 5CM).** A ectomia gera mais chances de complicações, como a fistulização, mas com o advendo dos grampeadores cirúrgicos, isso diminuiu bastante e atualmente é o procedimento mais indicado em divertículos > 2 cm.
- **EDA (MIOTOMIA + DIVERTICULOTOMIA – procedimento de Dohlman) SE > 3CM** é uma opção. **Complicação mais comum:** hemorragia. Mais temida: perfuração.

Obs: cuidado ao passar SNG nesses pacientes, pois pode penetrar no divertículo, perfura-lo em direção ao mediastino e gerar mediastinite.

DIVERTÍCULO MEDIO-ESOFÁGICO OU PARABRÔNQUICO

- Localizados na **PORÇÃO MÉDIA DO ESÔFAGO**, surgem por **LINFONODOS INFLAMADOS QUE TRACIONAM A PAREDE DO ESÔFAGO** (infecções por BK, histoplasma) ou por desordens primárias mesmo, como a própria acalasia.
- Os pacientes geralmente são **ASSINTOMÁTICOS** e o diagnóstico é acidental por **ESOFAGOGRAFIA BARITADA**. EDA e esofagomanometria são importantes para diagnóstico diferencial.
- Tratamento somente se sintomático ou se > 2cm, com pexia ou ectomia do divertículo + miotomia.

DIVERTÍCULO EPIFRÊNICO

- Localizam-se geralmente **SOBRE O DIAFRAGMA, A DIREITA**, associados a distúrbios motores.
- Geralmente **ASSINTOMÁTICOS** e encontrados acidentalmente.
- Tratamento: mesmo esquema dos médio-esofágicos.

ANEIS E MEMBRANAS

- Áreas de estreitamento circunferencial da luz do esôfago. Podem estar presentes em até 10% da população. Geralmente assintomáticos, mas podem cursar com disfagia para sólidos que pode evoluir para líquidos. Tratamento com dilatação endoscópica

Síndrome de Plummer-Vinson ou Peterson-Kelly

- **ANEL HIPOFARÍNGEO + ANEMIA FERROPRIVA**

Anel de Schatzki (é um estreitamento da porção inferior do esôfago que provavelmente se tem desde nascença. A etiologia ainda é um tanto quanto indefinida)/associação com hérnia de hiato

Obs: PLUMMER VINSON PEGA ESÔFAGO MAIS CERVICAL E A ESTENOSE NÃO É COMPLETA (ASSOCIADA A ANEMIA FERROPRIVA)

Obs: SE BIOPSIAR, ACIMA DO ANEL DE SCHATZKI É MUCOSA ESOFÁGICA E ABAIXO É MUCOSA GÁSTRICA (metaplasia para proteger o esôfago de uma DRGE)

Clínica: Disfagia de condução induzida pela ingestão de grandes pedaços de alimentos

Tratamento: ruptura endoscópica do anel/dilatação com balão

DISFAGIA LUSÓRIA E SLING DE A. PULMONAR

- São **ANORMALIDADES DO ARCO AÓRTICO OU ARTÉRIA PULMONAR QUE EVENTUALMENTE PODEM COMPRIMIR O ESÔFAGO** e provocar disfagia. Também pode haver sintomas respiratórios decorrentes de compressão traqueal.
- A má formação mais comum é a presença de uma **ARTÉRIA SUBCLÁVIA DIREITA QUE EMERGE DA AORTA DESCENDENTE**, formando um anel incompleto ao redor do esôfago. A dextroposição da aorta (aorta a direita) pode cursar com uma subclávia esquerda posterior ao esôfago ou formação de um anel incompleto pelo ligamento arterioso.
- A formação de **SLING DE ARTÉRIA PULMONAR** consiste na emergência tardia da artéria pulmonar esquerda, que passa entre a traquéia e o esôfago.
- O diagnóstico das más-formações pode ser sugerido pela visualização de uma compressão extrínseca **NA BRONCOSCOPIA OU NA ESOFAGOGRAFIA**. O exame conclusivo consiste na definição da anatomia vascular por **ANGIOGRAFIA OU TC DE ALTA RESOLUÇÃO.**
- O tratamento está indicado para **PACIENTES COM SINTOMAS IMPORTANTES E EM TODOS OS CASOS DE SLING DE ARTÉRIA PULMONAR** devido ao risco de estenose traqueal. São procedimentos que dependem de CEC para ocorrer.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ESOFAGITES

Podem causar odinofagia e disfagia por obstrução mecânica, na vigência de inflamação intensa.

Esofagite de Refluxo

- Inflamação secundária a DRGE. Veremos adiante.

Esofagite Química

- Causada pela **INGESTÃO DE PRODUTOS QUÍMICOS** (principal no nosso meio: soda caústica) ou mesmo **MEDICAMENTOS** (como tetraciclina, AINEs, cloreto de potássio e alendronato).
- No caso da soda cáustica, na maioria das vezes ocorre esofagite grave, a ponto de ser necessário dilatações endoscópicas para alívio da disfagia, provocada por estenoses cicatriciais.
- A lesão por ácidos é menos comum, pois já sai queimando a boca e hipofaringe e o paciente nem deglute, diferente das bases.
- Então... **SEMPRE QUE HOUVER LESÃO QUÍMICA, UMA ENDOSCOPIA DEVE SER REALIZADA PRECOCEMENTE PARA AVALIAR O GRAU DA LESÃO**!
  - ✓ **1º Grau:** hiperemia de mucosa e edema
  - ✓ **2º grau:** hemorragia limitada, exsudatos, ulceração, mação de pseudomembranas.
  - ✓ **3º grau:** descamação da mucosa, ulcerações profundas, hemorragia maciça, obstrução completa do lúmen, "carbonização" e perfuração**.**
- As lesões químicas possuem **fases aguda e crônica**. A esofagite por álcali é bem mais comum, sendo o processo inflamatório local mais estudado. Possui **3 estágios bem definidos**. E, lembrando: **A ESOFAGITE CÁUSTICA É UM FATOR DE RISCO IMPORTANTÍSSIMO PARA O DESENVOLVIMENTO DO CARCINOMA EPIDERMOIDE DO ESÔFAGO.**

FASE 1 - NECROSE AGUDA (1-4 dias)

- ✓ Dor oral e retroesternal, hipersalivação, odinofagia, disfagia, hematêmese e vômitos. Rouquidão, estridor e dispneia podem demonstrar acometimento de vias aéreas.
- ✓ **Tratamento:** neutralização do agente ingerido. O restante é realizado de acordo com o grau da lesão. 1ª grau: IBP e observaação por 48h; 2º e 3º graus: IBP, reanimação volêmica agressiva, ATB e preservação de via para alimentação (stent esofagiano, NPT, etc). Se houver evidência de acometimento de via aérea: CTC inalatórios + IOT guiada, se necessário.

FASE 2 - ULCERAÇÃO E GRANULAÇÃO (3-12 dias)

- ✓ Podem desaparecer os sintomas. Como é a fase mais frágil, existe maior risco de perfuração. Atenção para sintomas como febre, lombalgia e dor torácica/abdominal.
- ✓ **Tratamento:** abordagem cirúrgica da perfuração, se houver.

FASE 3 - ULCERAÇÃO E GRANULAÇÃO com fibrose e contração tecidual (1-6 meses)

- ✓ Sintomas referentes à estenose e lesão motora do esôfago. Disfagia importante é o principal sintoma.
- ✓ **Tratamento:** para estenoses, a prevenção é realizada através da colocação de um stent por 21 dias durante a fase aguda e o tratamento propriamente dito é com dilatação pneumática por endoscopia. A correção cirúrgica está indicada apenas na falha terapêutica. É efetuada esofagectomia seguida de reconstrução. Sempre que viável, o estômago é o órgão de escolha para reconstrução.

Tratamento:

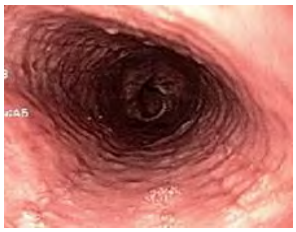
- **DENTRO DA PRIMEIRA HORA DA INGESTÃO, A NEUTRALIZAÇÃO COM ÁCIDOS OU BASES GRAÇAS DEVE SER TENTADA!** É isso mesmo! É diferente das queimaduras químicas da pele, nas quais a neutralização não deve ser tentada! Alguns livros recomendam a ingestão de vinagre ou suco de frutas cítricas nas ingestões de álcalis ou leite e clara de ovos nos incidentes com substâncias ácidas. Mas, atenção! Eméticos e bicarbonato de sódio devem ser evitados, porque podem aumentar a chance de perfuração!

Obs: algumas referências de prova contraindicam a neutralização, visto que o dano causado pela soda cáustica, por exemplo, é instantâneo.

- **O TRATAMENTO DEFINITIVO DEPENDERÁ DO GRAU DA LESÃO, VARIANDO DE CATETER NASOGÁSTRICO EM ASPIRAÇÃO CONTÍNUA, ATÉ ESOFAGOGECTOMIA**.
- Em relação as drogas, a simples suspensão ou mudança de posologia devem ajudar: no caso de alendronato, por exemplo, recomenda-se a ingestão em jejum e com líquido, permanecendo sentado durante pelo menos meia-hora.

Esofagite Eosinofílica

- **Manifestações: PIROSE, DISFAGIA, ATOPIA**



- **Endoscopia: ESTENOSE, ANÉIS** (aspecto de traqueia) → **ESTRIAS LONGITUDINAIS + DISCRETOS EXSUTADOS = ESOFAGITE EOSINOFÍLICA (BIÓPSIA > 15 EOSINOFILOS POR CAMPO)**
- **Tratamento:** dieta + **CORTICOIDE TÓPICO**

Esofagites Infecciosas

São muito mais frequentes no imunocomprometidos, principalmente os com SIDA.

Candidíase Esofágica

- **Fatores de risco:** imunodepressão, neoplasias (principalmente hematológicas), DM, ATB de uso prolongado e estase esofágica (ex: acalasia).
- **Clínica: ODINOFAGIA,** principalmente.
- **Diagnóstico: EDA + CULTURA/BIÓPSIA** para confirmar.
- **Tratamento: NISTATINA ORAL/FLUCONAZOL ORAL**. **FLUCONAZOL EV OU CASPOFUNGINA** para casos mais graves em que a via oral não é possível. **ANFOTERICINA B** para refratários.

E se não responder ao tratamento?

- **EM CASOS DE AUSÊNCIA DE MELHORA COM 72-96H, REPETIR A EDA**! O insucesso pode ser explicado por 2 motivos: (1) coinfecção com herpes; (2) cândida não-albicans, como a C. glabrata ou a C. krusei. Nesses casos, o diagnóstico é confirmado por cultura, sendo o voriconazol, o itraconazol e a anfotericina B os fármarcos mais utilizados.

Esofagite Herpética

- **Causada** pelo **HSV-1.** A presença de vesículas, ulcerações ou crostas no lábio podem dar uma pista diagnóstica, mas nem sempre estão presentes.
- A **EDA** mostra **VESÍCULAS E/OU ULCERAÇÕES COM BORDOS ELEVADOS ("EM VULCÃO").** A biópsia é o método mais sensível para o **diagnóstico.** O **TESTE DE TZANCK** revela a presença de **CÉLULAS EPITELIAIS GIGANTES MULTINUCLEADAS** e corpos de inclusão característicos (**EOSINOFÍLICOS DO TIPO A DE COWDRY**).
- **Tratamento: ACICLOVIR VO**. Se grave: **ACICLOVIR EV**. Se resistente: **FORSCARNET**. Se não tratado, cura sozinho, mas para reduzir a intensidade e duração dos sintomas, **TRATAR SEMPRE!**

Esofagite por CMV

- **EDA** evidencia **GRANDE ÚLCERA PLANA E ÚNICA, MAIOR E MAIS PROFUNDA QUE AS ULCERAÇÕES HERPÉTICAS**. São encontrados corpos de inclusão característicos, do tipo **"OLHO DE CORUJA".**
- **Tratamento** com **GANCICLOVIR EV**, sendo o **VALGANCICLOVIR** uma opção para o tratamento oral. **FORSCARNET** para os casos de resistência. Manter o tratamento até cicatrização da úlcera, que geralmente ocorre de 3-6 semanas.

Obs: alguns pacientes apresentam apenas "úlceras aftoides" (aftas) no esôfago, mas sem infecção! Nesses casos, o tratamento de escolha é a talidomida, podendo também ser utilizados o corticoide oral ou tópico.

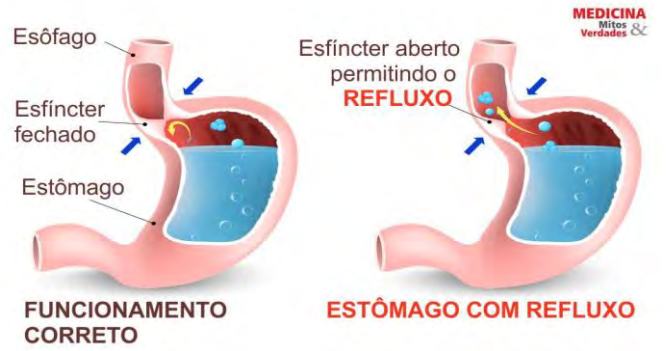
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1.3. DRGE

Fisiopatologia:

"Perda de mecanismos antirrefluxo!"

- EEI: hipotonia, relaxamento inadequado (transitórios e frequentes)
- Junção esofago-gástrica alterada (ex: hérnia de hiato)



O que causa relaxamento do EEI?

- Na maioria das vezes não existe razão específica, mas também podemos encontrar causas secundárias, como esclerodermia, tabagismo, uso de drogas anticolinérgicas e relaxantes do músculo liso (nitratos, bloqCa, beta-adrenérgicos, aminofilina, sildenafil, etc). A CCK e a secretina são os hormônios envolvidos na redução do tônus do EEI.
- Condições que aumentam a pressão abdominal também contribuem para o refluxo (ascite, gestação, etc).
- Déficit de esvaziamento gástrico (ex: gastroparesia diabética) e diminuição da produção de saliva (ex: Sjogren) também contribuem.

Quadro Clínico:

→ **Esofagiano:**

- **PIROSE, REGURGITAÇÃO** (sintomas TÍPICOS)
- **Complicações:** esofagite, úlcera, estenose péptica (dispéptica), esôfago de Barret... Podem ou não estar presentes! Geralmente presente em 50% dos casos e identificadas pela endoscopia.

→ **Extra-esofagiano:**

- **FARINGITE, ROUQUIDÃO, TOSSE CRÔNICA, BRONCOESPASMO, PNEUMONIA DE REPETIÇÃO** (sintomas ATÍPICOS). Esses pacientes geralmente NÃO apresentam as manifestações típicas!

Diagnóstico:

- **CLÍNICO** (pirose + regurgitação)! Ou, então, podemos lançar mão da **PROVA TERAPÊUTICA com IBP por 4-8 semanas!**

E a endoscopia?

- Se normal: não exclui DRGE!
- Não é imprescindível para o diagnóstico!
- É pedida com frequência para afastar câncer e outras patologias, além de ser o método de escolha para identificar as lesões causadas pelo refluxo (erosões, úlceras, estenose péptica, etc)...

Quando pedir?

→ **Idade > 40-45 anos**

→ **Sinais de alarme** (anemia, emagrecimento, odinofagia, disfagia)

→ **Refratariedade ao tratamento de DRGE**

"IHH... O ALARME"

- **I**dade > 40-45 anos
- **H**ist. Fam. de câncer gástrico
- **H**ematêmese
- **O**dinofagia e disfagia
- **A**nemia
- **L**infadenopatia
- **A**marelão (icterícia)
- **R**auuull (vômitos de repetição)
- **M**assa palpável
- **E**magrecimento

O que pode ser encontrado na endoscopia?

Achados endoscópicos em metade dos pacientes: **ESOFAGITE, ÚLCERA, ESTENOSE*, BARRET***

Tratamento:

(1) Medidas Comportamentais Antirrefluxo

- Perder peso, elevar cabeceira e evitar comer 2-3h antes de deitar (para quem tem sintomas noturnos)
- Eliminar alimentos que causem sintoma (avaliação individual)

(2) Tratamento Farmacológico

- Objetivo: reduzir acidez
- Duração: **8 SEMANAS**

NÃO SE ERRADICA H.PYLORI NA DRGE ISOLADA!

- Anti-ácidos (hidróxido de alumínio) e pró-cinéticos (plasil, domperidona) possuem pouco benefício prático/pouco prescritos

Qual a droga de escolha?

- Usar **IBP EM "DOSE PLENA"**: omeprazol 20mg, pantoprazol 40mg, esomeprazol 40mg, lansoprazol 30mg **EM JEJUM.**

✓ Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia e diarreia. Outros observados são miopatias, artralgias e osteoporose. O omeprazol ainda aumenta o efeito de drogas como o diazepam e a warfarina (ambas metabolizadas no citocromo P450).

✓ Alguns estudos mostraram relação com DEMENCIA e CANCER, mas nada disso ainda foi comprovado!

- Bloqueadores histamínicos (ranitidina): também reduzem acidez, mas são 2ª opção. Alguns autores dizem que pacientes que usam somente IBP podem ter um "escape ácido noturno" e por isso indica, por exemplo, Ranitidina 300mg antes de dormir.

Se houver melhora dos sintomas após as 8 semanas, mas eles continuam aparecendo de vez em quando?

- **IBP "SOB DEMANDA"** (teve sintoma, usa; parou o sintoma, pára)

Se não houver melhora nenhuma após 8 semanas de tratamento?

- **REPETIR POR MAIS 8 SEMANAS OU IBP EM DOSE DOBRADA (2x/dia) por mais 12 semanas**

Quando fazer eda de controle após o tratamento?

- Apenas para os pacientes cujo diagnóstico inicial seja de esofagite com intensidade moderada-grave, graus III-V de Savary Miller ou C-D de Los Angeles.

Se não melhorar nem com a dose dobrada?

- **TRATAMENTO CIRÚRGICO**

(3) Tratamento Cirúrgico

Para quem?

- **REFRATÁRIOS** (sintomas mesmo com IBP em dose dobrada)
- **ALTERNATIVA AO USO CRÔNICO DE IBP** (paciente que prefere cirurgia)
- Complicação: **ESTENOSE/ÚLCERA**

"Repare que Barret não é indicação! Não há consenso na literatura!"

É obrigatório fazer antes da cirurgia...

→ **PHMETRIA DE 24H**: exame complementar PADRÃO-OURO para confirmar o diagnóstico de refluxo.

Obs: têm se tornado cada vez menos invasivos. Os IBP's devem ser descontinuados 4-5 dias antes da realização do exame!

Todas as indicações da pHmetria visam responder a seguinte pergunta: SERÁ QUE EXISTE MESMO REFLUXO? Segue:

1) Sintomas típicos de refluxo REFRATÁRIOS a terapia, com EDA NORMAL ou DUVIDOSA (DRGE não erosiva)
2) Sintomas atípicos que NÃO RESPONDEM a prova terapêutica com IBP por 2-3 MESES
3) Confirmação do diagnóstico de DRGE ANTES DA CIRURGIA antirrefluxo
4) REAVALIAÇÃO de pacientes SINTOMÁTICOS APÓS CIRURGIA antirrefluxo,

O exame é positivo quando MAIS DE 7% DAS MEDIDAS DE PH SÃO INFERIORES A 4,0.

Ponto negativo: incapaz de detectar os refluxos não ácidos, que também podem gerar sintomas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **ESOFAGOMANOMETRIA:** para escolher a técnica cirúrgica.

→ **IMPEDANCIO-PHMETRIA:** vem despontando atualmente como o **NOVO PADRÃO-OURO** para o diagnóstico de DRGE! Identifica os refluxos ácidos e também os não ácidos.

A escala de DEMEESTER é confeccionada através dos dados obtidos pela pHmetria e tem por objetivo avaliar a gravidade do refluxo. Leva em consideração o número de episódios e a extensão de eventos em decúbito e ortostase. UMA PONTUAÇÃO > 14,7 CARACTERIZA REFLUXO SIGNIFICATIVO!

Qual a cirurgia?

FUNDOPLICATURA! "Fundo do estômago 'abraçando' o esôfago"

→ **Fundoplicatura de Nissen (360º):**

- Melhor técnica
- **EVITAR SE ESOFAGOMANOMETRIA MOSTRAR DISMOTILIDADE ESOFAGIANA (< 30MMHG NO ESÔFAGO DISTAL OU < 60% DE ATIVIDADE PERISTÁLTICA)**

→ **Fundoplicatura Parcial Anterior (Dor/Thal) ou Posterior (Toupet/Lind)**

- **SE NÃO PUDER A FUNDOPLICATURA DE NISSEN**

Obs: atualmente a fundoplicatura de Nissen tem sido a escolha para TODOS os casos, sem a necessidade de esofagomanometria!

Complicações:

Esofagite de Refluxo

- Presente em **40-50%** dos casos. Vide classificação de **SAVARY-MILLER A DIANTE.**
- Pode se manifestar com **SANGRAMENTO EVENTUAL. A INTENSIDADE E A FREQUÊNCIA DOS SINTOMAS SÃO FRACOS PREDITORES DA PRESENÇA OU GRAVIDADE DA ESOFAGITE (!)**
- De maneira interessante, a esofagite progride pouco com o passar do tempo. Por outro lado, naqueles com esofagite mais intensa, os sintomas tendem a recidivar rapidamente quando o tratamento é interrompido.

Estenose Péptica

Quando desconfiar?

- **DRGE + DISFAGIA INSIDIOSA E PROGRESSIVA**

"Nesses casos de disfagia insidiosa e progressiva, nosso pensamento deve ser voltado ou para câncer, ou para estenose péptica. Nos casos de ODINOFAGIA (dor ao deglutir), pensar em úlcera esofagiana, outra complicação da doença."

- Tratamento: **DILATAÇÃO PNEUMÁTICA DO ESÔFAGO DISTAL**, semelhante a acalasia, nos francamente sintomáticos. Depois do balão, **MANTER COM IBP OU INDICAR UMA CIRURGIA ANTIRREFLUXO**.
- Ocorre em 10% dos casos e se inicia no terço inferior do esôfago, assumindo com o tempo um padrão ascendente.

Úlcera Esofágica

- Geram **DOR E HEMORRAGIA**. Em geral são localizadas no **EPITÉLIO COLUNAR** ("úlcera de Barret"). Úlcera vai até camada muscular! Erosão vai até mucosa! Não confundir!

Esôfago de Barret

Histologia:

- METAPLASIA INTESTINAL: estratificado escamoso esofagiano é trocado por colunar do tipo intestinal (mais resistente)
- É uma LESÃO PRÉ-ADENOCARCINOMATOSA: principal fator de risco para o adenocarcinoma de esôfago
- O DIAGNÓSTICO É HISTOLÓGICO! A endoscopia não dá diagnóstico (apenas SUGERE).
- Achado histológico característico: CÉLULAS CALICIFORMES, que confirmam a metaplasia intestinal.

Qual achado endoscópico que leva a suspeita?

- COR VERMELHO SALMÃO do esôfago.

Qual a conduta nesse caso?

- BIÓPSIA! A confirmação é histológica...

E como trata o esôfago de Barret?

- **IBP 1x/dia CRONICAMENTE** (não importa se não tem mais sintomas)

De acordo com o resultado da biópsia...

- **Metaplasia instestinal** → EDA + BX seriadas 3-5 anos
- **Displasia de baixo grau** → Ablação endoscópica ou EDA 12 meses)
- **Displasia de alto grau ou adenoca in situ** → Ablação endoscópica ou esofagectomia
- **Adenocarcinoma invasivo** → ressecção cirúrgica com margem + lindadenectomia
- **Se biópsia inconclusiva para displasia** → otimizar tratamento com IBP e repetir EA após- 3-6 meses.

Classificação Endoscópica de Savery Miller

- **Grau 1:** erosão em "uma prega"
- **Grau 2:** erosão em "duas pregas"
- **Grau 3:** erosão em "toda a circunferência do esôfago"
- **Grau 4:** "estenose péptica ou úlcera"
- **Grau 5:** "Barret"

Classificação Endoscópica de Los Angeles

- **A:** uma ou mais erosões até 5mm
- **B:** uma ou mais erosões > 5mm em sua maior extensão, não contínuas entre os ápices de duas pregas esofágicas
- **C:** erosões contínuas (ou convergentes) entre os ápices de pelo menos duas pregas, envolvendo < 75% do órgão.
- **D:** erosões ocupando > 75% da circunferência do órgão.

2. GASTRITES

2.1. GASTRITES AGUDAS

Gastrite Erosiva Aguda

- Erosões pequenas (1 -2 mm) restritas à camada muscular, com áreas de hemorragia ao redor
- **Causas associadas:**
  - ✓ **AAS, AINES, BISFOSFONATOS, ÁLCOOL**
  - ✓ **REFLUXO BIPOLAR** (após piloroplastia ou antrectomia)
- **Tratamento: IBP, H2 e eliminação de fatores desencadeantes**

Gastrite Aguda Pelo H. Pylori

- Pangastrite aguda superficial
- Histopatológico: **GASTRITE NEUTROFÍLICA**
- Evolui com cronicidade

Outras Gastrites Infecciosas Agudas

- A infecção bacteriana do estômago, ou **GASTRITE FLEGMONOSA**, é condição rara e grave, com mortalidade de 60%, caracterizado por **DOR AGUDA, FEBRE E PERITONITE, COM ASCITE PURULENTA**, principalmente em **PACIENTE ALCOÓLATRAS OU AIDS**. Causada por **E.COLI, ESTAFILOCOCOS E ESTREPTOCOCOS.**
- Tratamento com ATB é ineficaz, sendo necessária, na maioria das vezes, **GASTRECTOMIA OU DRENAGEM GÁSTRICA.**

2.2. GASTRITES CRÔNICAS

Gastrite Antral pelo H. Pylori

- H. Pylori: inibe a produção de somatostatina pelas células D
- Aumenta a secreção ácida
- A perda desse fator leva a **HIPERGASTRINEMIA,** tendo como resposta hipercloridria, levando a **ÚLCERAS DUODENAIS**
- Frequentemente assintomáticas
- Diagnóstico por biópsia: predominam **LINFÓCITOS E PLASMÓCITOS**

Pangastrite Crônica pelo H. Pylori

- Com o passar do tempo, a gastrite antral vai se estendendo em direção ao corpo e fundo. A evolução envolve **ATROFIA GÁSTRICA** (cursando com hipocloridria), que pode evoluir para **METAPLASIA INTESTINAL E ADENOCARCINOMA.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **TRATAR SOMENTE SE SINTOMAS INTENSOS**, no intuito de evitar o desenvolvimento de linfoma MALT e adenocarcinoma.
- A erradicação da a bactéria costuma resolver a gastrite, mas não tem muito efeito sobre os sintomas dispépticos!

Gastrite Crônica Auto-Imune

- Predomina no **CORPO E FUNDO GÁSTRICO**
- **ANTICORPOS CONTRA CÉLULAS PARIETAIS**: diminui secreção de ácido e fator intrínseco
- Ex: **ANEMIA PERNICIOSA POR DEFICIÊNCIA DE B12**

2.3. GASTROPATIAS CRÔNICAS

Doença de Ménetriper

- Caracteriza-se pela presença de **PREGAS TORTUOSAS E VOLUMOSAS NA MUCOSA GÁSTRICA**, principalmente em corpo e fundo gástrico, sendo também chamada de **GASTRITE HIPERTRÓFICA GIGANTE.**
- Exame histopatológico: **HIPERPLASIA FOVEOLAR MACIÇA.**
- Clínica: **SÍNDROME DISPÉPTICA + HEMORRAGIA DIGESTIVA** + gastropatia com **PERDA DE PROTEÍNA GERANDO PROTEINÚRIA E EDEMA**.
- **NÃO TEM TRATAMENTO DEFINIDO.** IBP e H2 podem ser utilizados e o H.pylori deve ser erradicado, se presente. Gastrectomia parcial em casos mais graves, com sintomatologia refratária e hipoalbuminemia importante.

Ectasia Vascular Antral

- **"ESTÔMAGO EM MELANCIA":** presença de **VASOS DILATADOS E TORTUOSOS QUE CONVERGEM PARA O PILORO.** Associados a **CIRROSE E GASTRITE ATRÓFICA.** Pode haver **SANGRAMENTO CRÔNICO + ANEMIA FERROPRIVA.**
- Terapia endoscópica no caso de sangramento e reposição de ferro, se anemia.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

Conceitos:

- DOR EPIGÁSTRICA no **ÚLTIMO MÊS** +/- outros sintomas

OBS: DRGE → não é dispepsia, mas confunde (abordagem própria)

- Pode ser **ORGÂNICA** (DUP, câncer) ou **FUNCIONAL** (sem causa estrutural)

Causas de dispepsia na prova...

1. Refluxo
2. Úlcera péptica
3. Câncer (esôfago/gástrico): será visto na aula de oncologia.
4. Doença biliar: visto em síndrome ictérica
5. Dispepsia funcional (diagnóstico de exclusão)

Quando indicar logo de cara uma endoscopia?

Em situações que o risco de câncer é maior!

- **Idade > 40-45 anos OU**
- **Presença de sinais de alarme**: emagrecimento, anemia, disfagia e odinofagia. Esses são os principais! Isso é muito cobrado em prova!

Úlcera Péptica

"Esse termo vale para estômago e duodeno!"

Conceitos:

- Úlcera duodenal: mais comum! Faixa etária: 20-50 anos.
- Úlcera gástrica: faixa etária: > 40 anos. Incidência aumentada pelo uso indiscriminado de AINES.

Quadro clínico:

- **Úlcera gástrica:** dispepsia PIORA com alimentação, náuseas é mais comum, rara antes dos 40 anos
- **Úlcera duodenal:** dispepsia MELHORA com alimentação, mas piora 2-3h após alimentação e à noite

Diagnóstico:

→ < 40-45 anos e sem sinais de alarme:

- DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO

→ > 40-45 anos ou sinais de alarme:

- **EDA + BX se for GÁSTRICA**! Pode ser câncer! Biopsiar sempre + controle de cura (nova EDA). NÃO PRECISA BIÓPSIA DE ÚLCERA DUODENAL!

"A úlcera gástrica pode estar gritando que é benigna, mas tem que biopsiar sempre!"

Fisiopatologia:

- **Agressão direta:** acidez
- **Facilitadores:** H. pylori e AINE

Entendendo a fisiologia gástrica...

→ Fundo gástrico

- **Célula parietal** (bombas de H^+): **ESTIMULADAS POR GASTRINA, NERVO VAGO E HISTAMINA**

→ Antro gástrico

- **Célula G** (gastrina)
- **Célula D** (somatostatina = inibe a gastrina)

Então, para reduzir a acidez...

- **Inibidor da bomba de prótons:** (inibe a bomba toda! Melhor!)
- **Bloqueador histamínico: ranitidina** (só inibe um dos estímulos da bomba)
- **Vagotomia** (inibe o estímulo do nervo vago)
- **Antrectomia** (inibe o estímulo da gastrina)

Entendo a participação dos AINES...

→ Mecanismo: inibição da COX

- **COX-1:** prostaglandinas "do bem". Constituem a barreira mucosa. "Inibir a COX-1 é ruim!"
- **COX-2:** prostaglandinas "do mal" = inflamação

→ Tipos de AINES:

- **Inibidores não-seletivos:** ibuprofeno, cetoprofeno, diclofenaco, etc
- **Inibidores seletivos da COX-2:** "coxibe". Induzem agregação plaquetária e por isso são poucos disponíveis no mercado.

Outras Condições Associadas ao Surgimento de Úlcera Péptica:
É só raciocinar em cima da fisiologia!

- → **Síndrome de Zollinger-Ellison:** é um tumor secretor de gastrina!
- → **Hiperfunção de células G antrais:** semelhante ao gastrinoma, mas não é de origem tumoral!
- → **Mastocitose, leucemias basofílicas e policitemia vera:** associados a níveis plasmáticos excessivos de histamina!

H.Pylori: + associado a úlcera **duodenal.**
AINES: + associado a úlcera **gástrica.**

Entendendo a participação do H. pylori...

→ Conceitos:

- Bactéria gram-negativa transmitida por via oral-oral, gastro-oral ou fecal-oral. Na maioria das vezes não gera repercussão clínica!

→ Mecanismo de ação:

- **Primeiro momento** = infecção do antro > menor ação da célula D >↓somatostatina → **HIPERCLORIDRIA** → úlcera péptica

"Repare que a infecção começa no antro! Se não tem antro, não tem célula D para secretar somatostatina, que deixa a gastrina livre pra agir e gerar hipercloridria."

- **Segundo momento** = infecção disseminada > menor ação da célula parietal >↓ácido → **HIPOCLORIDRIA E ↓BARREIRA MUCOSA**

"O pouco ácido ainda é capaz de agredir a parede do estômago, visto que houve a redução da barreira mucosa!"

ATENÇÃO!

H. PYLORI É CAPAZ DE ESTIMULAR LINFÓCITOS B: RISCO DE LINFOMA MALT!

IMPORTANTE!

A PESQUISA DE H. PYLORI É OBRIGATÓRIA NA ÚLCERA...

(1) Por endoscopia (testes invasivos):

- **TESTE DA UREASE NA BIÓPSIA** (mais utilizado)/histologia/cultura

(2) Sem endoscopia (testes não invasivos):

- **TESTE DA UREASE RESPIRATÓRIA** (mais utilizado)/antígeno fecal/sorologia ELISA

Fique atento...

NÃO USAR SOROLOGIA PARA CONTROLE DE CURA!

"O anticorpo anti-H. pylori pode ficar positivo mesmo por anos após a erradicação"

Indicações de Erradicação do H.Pylori

- **Úlcera péptica (mesmo cicatrizada)**
- **Linfoma MALT**
- **Dispepsia funcional**
- **Prevenção de CA gástrico:** pós-gastrectomia por CA, metaplasia intestinal, parente de 1º GRAU com CA, gastrite atrófica
- **Uso crônico de AAS/AINE e alto risco de úlcera** (idoso, úlcera péptica prévia, anemia ferropriva refratária, PTI)

Tratamento de Escolha no Brasil

- **14 DIAS DE CLARITROMICINA 500MG 2X/DIA + AMOXICILINA 1G 2X/DIA + OMEPRAZOL 20MG 2X/DIA**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tipo	Drogas	Dose	Tempo
Terapia tripla (padrão-ouro)	IBP Claritromicina Amoxilina	Dose plena 12/12h 500 mg 12/12h 1,0 g 12/12h	14 dias
Terapia quádrupla com bismuto (alternativa)	IBP Subcitrato de bismuto colidal Tetraciclina Metronidazol	Dose plena 12/12h 120 mg 6/6h 500 mg 6/6h 400 mg 8/8h	10-14 dias
Terapia quádrupla sem bismuto (alternativa)	IBP Claritromicina Amoxicilina Metronidazol	Dose plena 12/12h 500 mg 12/12h 1,0 g 12/12h 500 mg 12/12h	14 dias

Tipo	Drogas	Dose	Tempo
Terapia tripla Na falha terapêutica	IBP Levofloxacino Amoxicilina	Dose plena 12/12h 500 mg 1x/dia 1,0 g 12/12h	10-14 dias

Tipo	Drogas	Dose	Tempo
Terapia tripla Na alergia a amoxicilina	IBP Claritromicina Levofloxacino	Dose plena 12/12h 500 mg 12/12h 500 mg 1x/dia	14 dias
Terapia dupla Na alergia a amoxicilina	IBP Doxiciclina	Dose plena 12/12h 100 mg 12/12h	14 dias

Controle de Cura:

CONTROLE DE CURA ≥ 4 SEMANAS DEPOIS SE:

"Fica atento nessas 4 semanas! É só com 4 semanas ou mais depois do tratamento!"

- Após tratamento para H.Pylori (8-10 semanas após, por método invasivo ou não invasivo, a depender de como foi identificado no início)
- Úlcera gástrica (após 8-12 semanas)
- Linfoma MALT

"E não esqueça: não pode fazer o controle com sorologia!"

NÃO PRECISA CONTROLE DE CURA PARA ÚLCERA DUODENAL! Nem EDA e nem biópsia!

Então...

→ **Dispepsia por úlcera + > 40-45 anos ou sinais de alarme:**

- **DIAGNÓSTICO POR EDA** (pesquisar H. pylori/invasivo – EDA)

→ **Dispepsia por úlcera + jovem e sem sinais de alarme:**

- **DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO** (pesquisar H. pylori/não invasivo)

Como tratar?

- Em ambos: **IBP 4-8 SEMANAS + ERRADICAÇÃO H.PYLORI SE POSITIVA**.
- Sucralfato: opção. Mecanismo pouco conhecido, mas funciona como uma espécie de barreira mecânica sobre a úlcera, sem alterar o pH gástrico.

Controle de cura:

- **H.pylori + úlcera gástrica:** nova EDA (≥ 4 semanas)
- **Só H. pylori:** qualquer método que não seja a sorologia
- **Úlcera duodenal:** não precisa

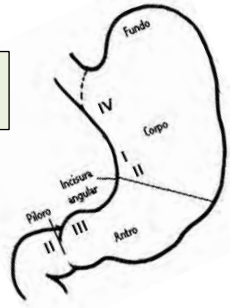
Cirurgia na Ulcera Péptica

Quando?

- **REFRATARIEDADE OU RECIDIVA AO TRATAMENTO CLÍNICO**
- Complicação aguda: **HEMORRAGIA (REFRATÁRIA), PERFURAÇÃO, OBSTRUÇÃO**

Tipos de Úlcera?

Local mais comum?
PEQUENA CURVATURA!



HIPERCLORIDRIA:

- **Duodenal**
- **Gástrica tipo 2 (corpo)**
- **Gástrica tipo 3 (pré-piloro)**

HIPOCLORIDRIA:

- **Gástrica tipo 1 (pequena curvatura baixa)**
- **Gástrica tipo 4 (pequena curvatura alta)**

Obs: também existe a úlcera tipo V, ocasionada pelo uso de fármacos e que pode estar localizada em qualquer porção gástrica!

Leis do tratamento cirúrgico...

→ **SE HIPERCLORIDRIA: VAGOTOMIA ± ANTRECTOMIA**

→ **SE GÁSTRICA: RETIRAR ÚLCERA + SEGMENTO QUE A CONTÉM**

Entendendo...

ÚLCERA DUODENAL (HIPERCLORIDRIA)

→ **Vagotomia troncular + piloroplastia**

→ **Vagotomia troncular + antrectomia + reconstrução do trânsito***

→ **Vagotomia superseletiva (gástrica proximal ou de células parietais) = conserva o piloro.**

Vagotomia superseletiva: ↑recidiva; ↓complicações

Vagotomia troncular + piloroplastia: intermediária

Vagotomia troncular + antrectomia: ↓recidiva; ↑complicações

> ***(*) Reconstrução do trânsito:***
> *- Billroth I = gastroduodenostomia*
> *- Billroth II = gastrojejunostomia + alça aferente (duodeno)*
> *- Y de Roux = gastrojejunostomia + duodenojejunostomia*

ÚLCERA GÁSTRICA

Tipo I (pequena curvatura baixa/hipocloridria)

→ **Antrectomia + reconstrução a Billroth I**

Tipo II (corpo/hipercloridria) e Tipo III (pré-piloro/hipercloridria)

→ **Vagotomia troncular + antrectomia + reconstrução Billroth II (ou I).**

"É assim na prova, mas na prática o cirurgião tira a área do corpo do estômago que contém a úlcera do tipo II."

Tipo IV (pequena curvatura alta/hipocloridria)

→ **Gastrectomia subtotal + reconstrução em Y de Roux**

Complicações Cirúrgicas (gastrectomia + reconstrução)

Síndrome de Dumping

"É quem passa a não ter a função pilórica"

- Perda da barreira pilórica: **ALIMENTO DIRETO AO DUODENO**

→ **Dumping precoce** (15-20 minutos depois da alimentação):

- Distensão intestinal
  -- Gastrointestinais: **DOR, NÁUSEA, DIARREIA**
  -- Vasomotores: **TAQUICARDIA, PALPITAÇÃO, RUBOR**

→ **Dumping tardio** (2-3 horas depois da alimentação):

- **HIPOGLICEMIA**

Tratamento? ORIENTAÇÕES DIETÉTICAS (1. Deitar logo após a alimentação para lentificar a chegada do alimento até o duodeno e 2. Fracionar as refeições 3. Evitar carboidratos refinados 4. Acarbose é opção para o dumping tardio. 5. Octreotide é opção para precoce e tardio).

Gastrite Alcalina ou Gastropatia por Refluxo Biliar

"Retorno de conteúdo biliar e pancreático para o estômago"

- **REFLUXO BILIAR E PANCREÁTICO** gerando gastrite
- Mais comum na reconstrução a Billroth 2
- **Clínica? DOR CONTÍNUA, SEM MELHORA COM VÔMITO (BILIOSO).**

O diagnóstico é clínico, mas a cintilografia pode documentar o refluxo.

- **Tratamento? REOPERAR E RECONSTRUIR EM Y DE ROUX. COLESTIRAMINA**, um quelante de sal biliar, é usada para atenuar sintomas (não resolve o problema, pois continua havendo agressão pelo suco pancreático).

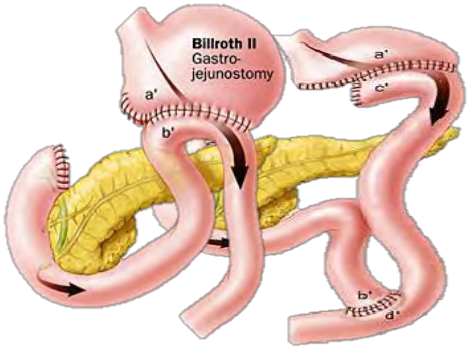
Síndrome da Alça Aferente

- **ANGULAÇÃO DA ALÇA AFERENTE** gerando uma semi-obstrução
- Só ocorre em Billroth 2
- **Clínica? DOR QUE MELHORA COM VÔMITO (BILIOSO E EM JATO)**
- **Tratamento? REOPERAR E RECONSTRUIR EM Y DE ROUX**

Diarreia Pós- Vagotomia

- A desnervação vagal do sistema biliar causa aumento da secreção de sais biliares para o duodeno! Ocorrem 1-2h após alimentação. Tratamento com **ANTIDIARREICOS E COLESTIRAMINA.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina



Deficiência de Nutrientes

- Anemia megaloblástica: a hipocloridria diminui a capacidade de obter vitamina B12 ligada a fontes proteicas. Mas, note! Geralmente não há deficiência de fator intrínseco, que é produzido no corpo e no fundo, e não no antro!

- Anemia ferropriva: a principal porção de absorção é o duodeno, que fica excluído do trânsito alimentar a depender da reconstrução.

- Má absorção de vitamina D e cálcio: após a realização de gastrojejunostomia, osteoporose e osteomalácia são complicações tardias.

Adenocarcinoma

- Nos casos de gastrectomia, o risco de adenocarcinoma no remanescente gástrico é 15x maior quando comparado ao estômago normal.

Complicações Agudas

- Hemorragia refratária, obstrução e perfuração.
- São relativamente **MAIS COMUNS NA ÚLCERA DUODENAL**!

Hemorragia Digestiva

- **COMPLICAÇÃO MAIS COMUM** da úlcera péptica **(15-20%)**
- Localização mais comum: parede **POSTERIOR** do duodeno (localização da **ARTÉRIA GASTRODUODENAL**)

(1) Estabilização hemodinâmica:

→ **Primeiras 48h: não confiar no hematócrito**. Avaliar diurese!

→ **Cateter nasogástrico e lavagem abundante**

→ **Concentrado de hemácias se perda estimada > 1,5 litros**

(2) Descobrir fonte e tratar:

→ **Acima do ligamento de Treitz: alta**

→ **Abaixo do ligamento de Treitz: baixa**

Diferenciando por parâmetros clínicos...

Alta (80%) = mais comum/mais grave
- Clínica: hematêmese/melena
- Sonda nasogástrica: sangue
- Exame confirmatório e terapêutico: EDA

Baixa (20%) = menos comum/menos grave
- Clínica: hematoquezia (vermelho vivo misturado com as fezes em pequena quantidade)/enterorragia (vermelho vivo em grande quantidade)
- Sonda nasogástrica: sem sangue
- Exame confirmatório e terapêutico: colonoscopia

Obs: 10-20% das hematoquezias representam hemorragia digestiva alta (situações com trânsito intestinal acelerado).

(3) Prevenir novos sangramentos:
- Drogas/endoscopia/cirurgia (se refratariedade)

Hemorragia Digestiva Alta

Causas "UVL = UVULA"
- **Ú**lcera
- **V**arizes esôfago-gástricas
- **L**aceração (Mallory-Weiss)

Classificação de Forrest

Tipo de lesão		Ressangramento	
Sangramento ativo			
IA	Sangramento em jato	100%	
IB	Sangramento em porejamento	55%	(17-100%)
Sangramento recente			
IIA	Vaso visível	43%	(8-81%)
IIB	Coágulo aderido	22%	(14-36%)
IIC	Mancha de hematina plana	10%	(0-13%)
Sem sinais de sangramento			
III	Úlcera com fundo limpo	5%	(0-10%)

ALTO risco!

Se alto risco = medicação IV + terapia endoscópica (cirurgia se refratário)

Se baixo risco = não precisa terapia endoscópica

(1) TERAPIA CLÍNICA:

- IBP/SUSPENDER MEDICAÇÃO CAUSADORA/ERRADICAR H.PYLORI

(2) TERAPIA ENDOSCÓPICA:

- **Se Forrest I, IIA: IBP INTRAVENOSO EM BI POR 72H + ENDOSCOPIA** (química com **ADRENALINA**/térmica com **ELETROCOAGULAÇÃO**/mecânica com **CLIPS METÁLICOS** → geralmente se faz terapia combinada química + térmica)

(3) TERAPIA CIRÚRGICA (10%):

- FALHA NA ENDOSCOPIA

- INSTABILIDADE HEMODINÂMICA MANTIDA

(lembre: mesmo nos pacientes instáveis podemos fazer EDA de emergência)

- SANGRAMENTO CONTÍNUO NECESSITANDO DE > 3 CH/DIA

Qual cirurgia? ULCERORRAFIA!

- **Úlcera duodenal: ULCERORRAFIA + PILOROTOMIA** com **VAGOTOMIA TRONCULAR**
- **Úlcera gástrica: ULCERORRAFIA + GASTRECTOMIA + B1, B2 OU Y**

Úlcera que mais sangra: DUODENAL (parede posterior)

Artéria responsável: GASTRODUODENAL

Porção que mais perfura do duodeno: parede anterior

Perfuração

- 90% das úlceras que perfuram estão localizadas na **PAREDE ANTERIOR DO BULBO DUODENAL** (1ª porção do duodeno). É a complicação mais comum das úlceras gástricas e a segunda mais comum relacionada a doença ulcerosa péptica.
- Pode ocorrer perfuração livre (gerando pneumoperitônio), tamponada (gerando fístulas), penetrante (tamponada pelo tecido pancreático).
- Tratamento Cirúrgico
  - ✓ Rafia + proteção com omento + irrigação da cavidade **para todos os pacientes**
  - ✓ Tratamento definitivo: vagotomia troncular + antrectomia ou piloroplastia OU Vagotomia superseletiva **apenas para pacientes estáveis E com perfuração há menos de 24 horas.**
- Tratamento clínico: ATB amplo espectro, antissecretor, CNG e hidratação. Geralmente para pequeno grupo de pacientes com mais de 24h de evolução e perfuração tamponada.
- Sempre biopsiar as úlceras gástricas!

Obstrução

- A maioria das úlceras que causam obstrução são as **DUODENAIS e GÁSTRICAS TIPO III (PRÉ-PILÓRICAS).**
- Podemos diagnosticar com EDA.
- Tratamento da obstrução aguda: hidratação, IBP, CNG e suporte nutricional. Erradicar H,Pylori, se presente.
- Tratamento da obstrução arrastada: CIRÚRGICO, com dilatação endoscópica por balão. Erradicar H.Pylori. Se refratário: antrectomia com vagotomia troncular.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2. SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Conceitos

- Doença ulcerosa péptica grave secundária a hipersecreção gástrica de ácido, decorrente da presença de **GASTRINOMA**, um tumor endócrino secretor de gastrina.

Clínica

- Clínica é igual, mas alguns dados sugerem:
  - ✓ **LOCALIZAÇÃO INCOMUM:** a partir do 2º segmento duodenal, podendo chegar ao jejuno;
  - ✓ **REFRATÁRIAS AO TRATAMENTO CLÍNICO;**
  - ✓ Recidivam após cirurgia para redução da produção de ácido;
  - ✓ **NÃO ASSOCIADAS A H.PYLORI OU AINES**
  - ✓ Complicações frequentes ou múltiplas;
  - ✓ Surgem em boca anastomótica após cirurgia.
- Mais de 90% dos tumores são encontrados no chamado **TRÍGONO DOS GASTRINOMAS** (trígono de Pássaro). Apesar de ser um tumor de células pancreáticas não-beta, a principal sede é **a PAREDE DUODENA**L, em particular a primeira porção.
- Mais de 60% são malignos e até metade já apresentam doença metastática à apresentação.
- **DIARREIA e ESTEATORREIA são comuns**! Dado interessante: a diarreia cessa ao realizarmos uma aspiração nasogástrica.

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1 (NEM-1)

Cerca de 25% dos gastrinomas são associados a NEM-1 ou Síndrome de Werner, um distúrbio autossômico dominante que acomete principalmente 3 órgãos: PARATIREOIDE, PÂNCREAS e PITUITÁRIA. Suas características são:

- ➔ **HIPERPARATIREOIDISMO**
- ➔ **TUMOR ENDÓCRINO DO PÂNCREAS:** o mais comum é o gastrinoma.
- ➔ **ADENOMA HIPOFISÁRIO:** o mais comum é o prolactinoma.

Os cerca de 75% dos gastrinomas que não estão associados a NEM-1 são chamados de "gastrinomas esporádicos". Aqueles associados a NEM-1 são menores e raramente são malignos, tendo um prognóstico melhor. Contudo, a incidência de tumor carcinoide gástrico é maior nos esporádicos.

Diagnóstico

- Medida da **GASTRINA EM JEJUM** (alta S e baixa E)
  - ✓ Dosagens baixas praticamente excluem
  - ✓ Valores acima de 1.000 pg/ml são muito sugestivos
- **AVALIAÇÃO DA SECREÇÃO DE ÁCIDO**
  - ✓ pH > 3 praticamente exclui
  - ✓ pH < 2 é altamente sugestivo
- Naqueles pacientes com gastrina entre 150 e 1.000 ou pH gástrico entre 2 e 3, devemos prosseguir a investigação através de **TESTES DA ESTIMULAÇÃO DA GASTRINA**. Segue:
  - ✓ Teste da **ESTIMULAÇÃO COM SECRETINA** (+ sensível ➔ se elevação da gastrina > 200 pg/ml, altamente sugestivo)
  - ✓ Estudo da infusão de cálcio
  - ✓ Teste com refeição convencional
- Localização do gastrinoma:
  - ✓ **ULTRASSONOGRAFIA ENDOSCÓPICA**
  - ✓ **CINTILOGRAFIA DE RECEPTORES DA SOMATOSTATINA**
  - ✓ Prática médica: TC
  - ✓ Se não identificar por esses métodos: laparotomia.

Tratamento

- Atenuar queixas dispépticas: **IBP EM DOSES ALTAS**
- **RESSECÇÃO CIRÚRGICA DO TUMOR**
- **CONTROLAR CRESCIMENTO TUMORAL** em caso de doença metastática: QT, IFN-alfa, embolização da artéria hepátia, etc.

3. DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

"Doenças autoimunes que têm como alvo o trato gastrointestinal".

Conceitos

- Pico de incidência**: 20-40 ANOS**. Não há predileção por sexo.
- **HISTÓRIA FAMILIAR** é o principal fator de risco! Estão envolvidos fatores genéticos e ambientais na patogênese!
  - ✓ **TABAGISMO: PROTEGE RCU**! DC = "Do Cigarro"
  - ✓ **APENDICECTOMIA PROTEGE RCU**.
  - ✓ **AMIGDALECTOMIA É FATOR DE RISCO PARA DC** para alguns autores.
  - ✓ **ACO É FATOR DE RISCO PARA DC**! Também é para **RCU** nas mulheres tabagistas.
  - ✓ **AMAMENTAÇÃO É FATOR PROTETOR PARA AMBOS**!
- Possui 3 espectros clínicos: doença de Crohn, retocolite ulcerativa e colite indeterminada (mistura de DC e RCU)

Doença de Crohn

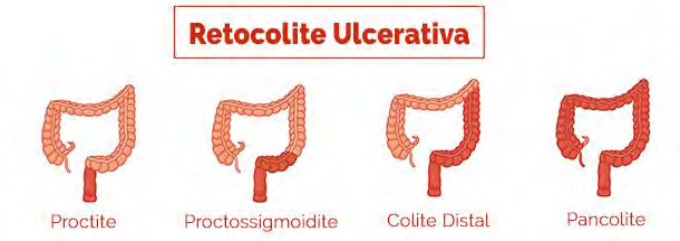
- **LESÃO TRANSMURAL**
- **VAI DA BOCA ATÉ O ÂNUS**
- **NÃO É CONTÍNUA** (padrão **SALPICADO** de lesões ➔ área boa, área ruim, área boa, área ruim). Exemplo: lesão em boca e íleo terminal.

"É a **DOENÇA SEM LIMITE** ➔ pega mucosa, submucosa, muscular e serosa (pode fazer fístula) e vai da boca até o ânus (atinge principalmente íleo terminal)."

- Quadro clássico: **DIARREIA + DOR ABDOMINAL + EMAGRECIMENTO.** Diagnóstico diferencial de doença celíaca.
- Pode seguir 3 padrões: (1) **DOENÇA INFLAMATÓRIA;** (2) **DOENÇA FISTULIZANTE**; (3) **DOENÇA ESTENOSANTE.**
- Acometem delgado e grosso em 50% dos casos.
- Possui "as mesmas complicações da RCU e mais algumas coisas, porque é transmural e pode ir da boca até o ânus"

Retocolite Ulcerativa

- **LESÃO DE MUCOSA**
- **ATINGE RETO E CÓLON**. "Não pega boca, não pega ânus!"
- **LESÃO CONTÍNUA E ASCENDENTE**. "Começa no reto e vai progredindo continuamente. É organizada! Não tem padrão salpicado!"
- Diagnóstico diferencial de colite amebiana
- Quadro clínico: **DIARREIA BAIXA DISENTÉRICA** (pode haver cursos de exacerbações-remissões)
- Reto e sigmoide são afetadas em 50% dos casos.
- Pensar em câncer se: estenose gerando obstrução; localização próxima a flexura esplênica; estenose surgindo tardiamente no curso da doença.
- Todas as suas complicações podem estar presentes na DC



Ambas são fator de risco para CA colorretal!

Complicações

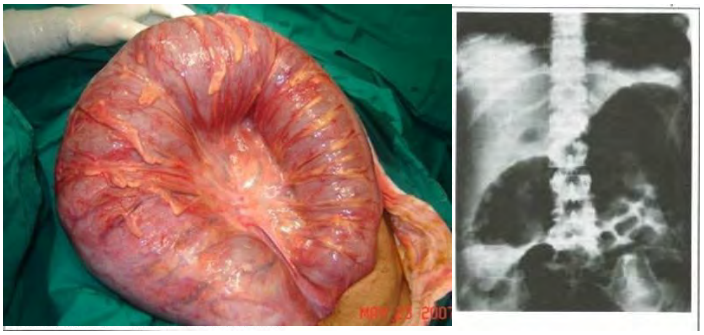
Sangramentos

- A pesquisa de sangue oculto é geralmente positiva em pacientes com DC, mas **SANGRAMENTOS MACROSCÓPICOS SÃO MUITO MAIS FREQUENTES NA RCU**, razão pela qual o diagnóstico de DC costuma ser feito mais tardiamente.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Megacólon Tóxico

- O megacólon tóxico ocorre quando uma **inflamação transmural grave** compromete a camada muscular, **adelgaçando** a parede intestinal. É mais comum na RCU, principalmente quando o transverso é acometido!
- Diagnóstico: **DISTENSÃO ABDOMINAL + FEBRE + DOR + LEUCOCITOSE + HIPOTENSÃO + CÓLON TRANSVERSO > 6CM NO RX + PERDA DAS HAUSTRAÇÕES.**
- Conduta: **DIETA ZERO + CNG EM SUCÇÃO** + **ATB** (para antecipar uma possível obstrução) **+ CORTICOIDE IV ± IMUNOSSUPRESSOR (CICLOSPORINA)** por 24-48 horas**.** Se REFRATÁRIO em 24-48h: **COLECTOMIA**.

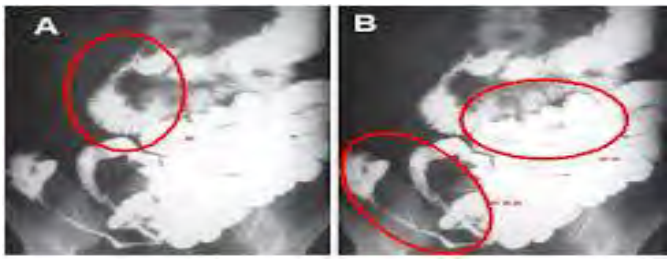


Perfuração

- **COMPLICAÇÃO MAIS TEMIDA.** A clínica é de peritonite, mas os sintomas clássicos nem sempre estão presentes, principalmente naqueles que fazem uso de corticoides. **ALTA MORTALIDADE.**

Estenose

- As estenoses costumam resultar do **comprometimento repetitivo e grave dos planos profundos da parede intestinal** e, por isso, são **MAIS COMUNS NA DC (ocorrem em 40% dos pacientes)**
- Se houver estenose intestinal, predominam os sintomas de uma obstrução parcial, como cólica e distensão abdominal pós-prandiais, constipação/diarreia paradoxal e massa palpável (refletindo uma alça intestinal de diâmetro aumentado, geralmente dolorosa à palpação, ou um abscesso intra-abdominal).
- O tratamento pode ser endoscópico em alguns casos,
- Podem ser de delgado ou de cólon. Constituem a **principal indicação cirúrgica da doença da DC.**



Fístulas

- As **fístulas transmurais SÃO TÍPICAS DA DC** e podem resultar em **massas inflamatórias** e **abscessos** quando se estendem para estruturas adjacentes.
- Pode ser entero-entérica, entero-vesical, entero-mesentérica, entero-cutânea, reto-vaginal, peri-anal, abscesso perianal.
- Uma forma clássica de apresentação da DC é aquela na qual um paciente que foi submetido a uma apendicectomia (**diagnóstico equivocado de apendicite**, quando na verdade o que ele tem é DC) evolui no pós-operatório com uma fístula **enterocutânea** proveniente da região manipulada durante o ato operatório.
- Tratamento com **NPT + IMUNOMODULADORES**. Recorrência frequente.

Abscessos

- **TÍPICOS DE DC.** Surgem quando o conteúdo intestinal vaza por um pertuito e fica contido. Ocorrem em 15-20% dos pacientes com DC, sendo **MAIS COMUNS NO ÍLEO TERMINAL**. Diagnostico por **TC.** Tratamento com **CIRURGIA** (ressecção da porção que contém o abscesso). Drenagem percutânea é opção, mas não é eficaz.

Câncer

- Ambas podem gerar, mas **PRINCIPALMENTE RCU.**
- Fatores de risco: **EXTENSÃO** da inflamação da mucosa (quanto maior a extensão, maior o risco); **TEMPO** de doença (> 10a).
- Vigilância: **colonoscopia ANUAL após 8 anos do aparecimento da doença**.
- Alerta: se, durante a vigilância, for evidenciada uma **displasia de baixo grau**, o acompanhamento passa a ser de **3/3 ou 6/6 meses** (depende da literatura).
- **INDICAÇÃO CIRÚRGICA**: **DISPLASIA DE ALTO GRAU** visualizada na colonoscopia + biópsia
- RCU + CA tem maiores chances de tumores sincrônicos!

Observação: em pacientes com DII, há um pequeno aumento na incidência de leucemia, linfoma e carcinoma de vias biliares.

Manifestações Extra-Intestinais

→ **Cutâneas**

- **Eritema nodoso:** marcador de atividade de doença
- **Pioderma gangrenoso:** característico da RCU. Não tem relação com atividade da doença e pode surgir vários anos após a proctocolectomia, inclusive. Suas opções de tratamento são: ATB, corticoides, dapsona, azatioprina, talidomida, ciclosporina e infliximab. Geralmente começamos com corticoide ou tacrolimus tópico e caso não haja melhora, corticoterapia em dose imunossupressora.

→ **Hepatobiliares**

- **Cálculos biliares:** característico da DC. "Crohn adora formar cálculo (não importa onde)"
- **Colangite esclerosante:** característico da RCU

"5% dos pacientes com RCU tem colangite esclerosante, mas 75% dos pacientes que tem colangite esclerosante, tem RCU."

→ **Articulares**

- **Artrite periférica:** característico de DC (marcador de atividade da doença). Caráter assimétrico, poliarticular e migratório.
- **Sacroileíte:** não está relacionada a atividade de doença!
- Na DC: **tratamento direcionado para a doença intestinal.**
- Na RCU: **a colectomia cura a artrite!**

→ **Renal:**

- **Nefrolitíase:** mais característico da DC

→ **Oculares:**

- Uveíte, episclerite, conjuntivite.

→ **Outras:**

- Maior chance de TVP/TEP, vasculites, osteoporose, osteomalácia, amiloidose, endocardite, pancreatite, etc.

INDEPENDEM DA DOENÇA INTESTINAL:
ESPONDILITE/SACROILEÍTE e COLANGITE ESCLESOSANTE.

VARIAM COM A ATIVIDADE DA DOENÇA INTESTINAL:
ERITEMA NODOSO e ARTRITE PERIFÉRICA.

PODEM VARIAR OU MÃO COM A ATIVIDADE DA DOENÇA INTESTINAL:
PIODERMA GANGRENOSO e SINTOMAS OCULARES.

Obs: existem 3 principais causas de pneumatúria na prova → diverticulite, CA colorretal e doença de Crohn.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Diagnóstico

→ **Exame Endoscópico** (retossigmoidoscopia para RCU e ileocolonoscopia para DC) + **BIÓPSIA**

- **DC** = "pedras de calçamento"/úlceras aftoides; GRANULOMA NÃO CASEOSO (biópsia/achado patognomônico)
- **RCU** = mucosa eritematosa, friável, edemaciada, pseudopólipos; criptite (biópsia/achado inespecífico)

RCU	DC
Ausência de haustros e granularidade difusa em áreas contíguas.	Ulcerações assimétricas e focais (pedras de calçamento)
Ulcerações superficiais	Fístulas
Pseudopólipos	Preservação do reto
Cólon em aspecto tubular (cano de chumbo)	Íleo terminal comprometido, com refluxo do contraste

→ **Sorologia**

- **DC:** p-ANCA - e ASCA + (principalmente)
- **RCU:** p-ANCA + (principalmente) e ASCA –

ASCA = "Sim Crohn"

→ **Marcadores para Acompanhamento**

- **PCR, CALPROTECTINA FECAL e LACTOFERRINA**
- Outros marcadores sorológicos: anti-I2, anti-OmpC, anti-CBir1.

Obs: os outros exames de imagem são mais úteis para avaliarmos complicações. O Harrison, inclusive, elege a ENTEROGRAFIA POR TC como um método de primeira linha para avaliação de DC suspeita e suas complicações.

Tratamento

AMINOSSALICILATOS (SULFASSALAZINA/MESALAMINA):

→ **DROGA INICIAL DE ESCOLHA PARA REMISSÃO DE RCU E DC**. Funcionam como uma **AINE TÓPICO DA MUCOSA INTESTINAL**. É absorvida no delgado, mas não tem absorção colônica (ou seja, **AGEM MELHOR NO CÓLON**!). Tem que repor folato concomitantemente! Possui muitos efeitos colaterais! Até 30% dos pacientes apresentam os efeitos!

→A mesalamina pode ser administrada via retal quando há apenas colite distal! Dessa forma podemos empregar doses bem mais altas! Suas formulações incluem:

- ✓ Íleo terminal-ceco-cólon ascendente: **Asacol, Apriso e Llalda**
- ✓ Todo TGI: **Pentasa**

CORTICOIDE:

→ **SÓ PARA REMISSÃO (FORMA MODERADA/GRAVE).** Pode ser usado por via oral, com prednisona 40-60mg/dia, ou parenteral, nos pacientes graves internados.

Obs: NÃO DEVEM SER USADOS QUANDO HÁ ABSCESSO ou quando os sintomas se associarem a **DOENÇA FIBROESTENOSANTE**. É sempre válido pedir uma TC antes para excluir abscesso!

→ **NÃO DEVEM SER USADOS COMO TERAPIA DE MANUTENÇÃO!**

→ Budesonida tem ganhado destaque, por menos efeitos colaterais que os corticoides tradicionais.

"Começa com aminossalicilato para remissão. Se não resolver: acrescenta corticoide. Se for um caso grave, já pode iniciar logo de cara."

IMUNOMODULADORES (AZATIOPRINA/MERCAPTOPURINA/MTX)

- Utilizadas na **DC/RCU MODERADA-GRAVE**, COM AGENTES ANTI-TNF OU EM CORTICODEPENDENTES. Nesses últimos, auxiliam no desmame de corticoide, sendo posteriormente mantidos em monoterapia.
- **AZATIOPRINA E MERCAPTOPURINA** são fármacos associados a um aumento do risco de câncer.

Obs: alopurinol exerce interação medicamentosa com azatioprina. Caso use, a dose da azatioprina tem que ser reduzida em 50-60%.

Obs: antes de usar azatioprina, **avaliar atividade de TIOPURINA METILTRANSFERASE**: se deficiente, não usar (risco de toxicidade).

- **MTX:** segunda linha, reservado aos pacientes que não toleram azatioprina ou mercaptopurina. Repor ácido fólico se usar.

BIOLÓGICOS (ANTI-TNF/ANTI-INTEGRINA)

- **ANTI-TNF**
  - ✓ **INFLIXIMAB:** foi o primeiro desenvolvido e talvez o mais importante. Apesar de eficaz, o desenvolvimento de anticorpo anti-infliximab está associado ao aumento das reações adversas. Também há associação com linfoma, leucemia e psoríase. Os outros são menos imunogênicos, mas todos melhoram a qualidade de vida.
  - ✓ **ADALIMUMAB/GOLIMUMAB**

Obs: recentemente foram descritos casos de doenças desmielinizantes relacionadas ao uso de adalimumab. Esses pacientes devem ter a medicação suspensa caso desenvolvam tal quadro.

- **ANTI-INTEGRINA**
  - ✓ **NATALIZUMAB:** é uma das mais recentes opções. Risco associado: surgimento de LEMP.
  - ✓ **VEDOLIZUMAB:** mais seguro que o acima, mas ainda carece de experiências com seu uso.

ANTIBIÓTICO (METRONIDAZOL ± CIPRO):

→ Se **DC FISTULIZANTE E PERIANAL**

Organizando o Tratamento

Doença de Crohn

Classificação de Gravidade

Leve a Moderada	Tolera dieta oral e sem desidratação. Sem inflamação sistêmica, hipersensibilidade abdominal, massas, obstrução intestinal ou perda ponderal > 10%.
Moderada a grave	Sinais de inflamação sistêmica, hipersensibilidade abdominal, perda ponderal > 10% OU doença leve que nao respondeu ao tratamento.
Grave a fulminante	Sinais de toxemia, Irritação peritoneal, caqueixa OU não responderam a anti-TNF

Doença leve a moderada

(1) INDUÇÃO DA REMISSÃO → STEP-UP:

- ✓ **Ileíte leve a moderada:** Asacol ou Pentasa
- ✓ **Colite leve a moderada:** 5-ASA ou Asacol ou Pentasa
- ✓ **Se não houver resposta aos derivados do 5-ASA em 3-4 semanas:** ciprofloxacino, metronidazol ou rifaximina.
- ✓ **Se ainda assim refratário:** acrescentar corticoide (preferencialmente a budesonida de liberação ileal).
- ✓ **Se não responder a nada disso:** imunobiológico.

(2) MANUTENÇÃO:

- ✓ **5-ASA**

"Uma vez alcançada a remissão, terapia de manutenção deve ser iniciada com 5-ASA."

Doença moderada a grave (NÃO ESQUECER DO CORTICOIDE O/REMISSÃO!)

(1) INDUÇÃO DA REMISSÃO → TOP DOWN

- **PRIMEIRA ESCOLHA: BIOLÓGICOS**
  - ✓ **ANTI-TNF + IMUNOMODULADOR**

"Aqui as drogas de primeira escolha são os biológicos! Preferencialmente os anti-TNF, associados, sempre que possível, a algum imunomodulador. Essa terapia dupla é mais eficaz que a monoterapia."

(2) MANUTENÇÃO

- ✓ **ANTI-TNF + IMUNOMODULADOR**
- ✓ **APENAS ANTI-TNF**

"A terapia dupla deve ser mantida por pelo menos 1 ano. Além desse prazo, muitos reduzem a intensidade do tratamento, mantendo apenas o agente anti-TNF em monoterapia para reduzir o risco de linfoma e outras complicações."

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- ✓ **Se início de resposta imune contra anti-TNF: ANTI-INTEGRINA.**

"Quando começa a surgir resposta imune contra esses agentes, a eficácia do tratamento diminui. Primeiro podemos tentar aumentar a dose e reduzir o intervalo de administração. Outra alternativa é prescrever outro anti-TNF. Se ainda assim não melhorar, não tem jeito, tem que prescrever algum agente anti-integrina, com preferência para o vedolizumab."

Doença grave a fulminante

- TRATAMENTO DE SUPORTE EMERGENCIAL

- ATB DE AMPLO ESPECTRO

- INICIAR COM BIOLÓGICOS OU CORTICOIDE

"Em geral são pacientes instáveis e o tratamento deve ser voltado para a complicação vigente. Exemplo: rafia para perfuração, drenagem para abscesso. Mas, não esquecer. PARA QUALQUER UMA DELAS, INICIAR ATB cobrindo gram-negativos e anaeróbios. Após o tratamento adequado dessas complicações, agentes biológicos ou corticoides são iniciados."

Fístulas

- BIOLÓGICOS + ATB

"Na presença de fístulas, devemos priorizar os agentes biológicos, tendo em vista sua superioridade em fechar o trajeto fistuloso, associando-os aos ATB. Somente as fístulas refratárias devem ser tratadas cirurgicamente."

NÃO ESQUECA...

Se doença colônica: 5-ASA

Se íleo: não adianta somente 5-ASA!

Retocolite Ulcerativa

Classificação de Gravidade

Leve a Moderada	< 4 evacuações, ausencia de sinais de inflamação sistêmica, VHS normal, cólicas levas, tenesmo e periodos de constipação
Moderada a grave	> 4 evacuações, anemia leve, dor moderada. Discretos sinais de inflamação sistêmica. Paciente sem desnutrição.
Grave a fulminante	> 6 evacuações, dor abdominal intensa, sinais de inflamação sistÊmica, desnutrição geralmente presente.

Colite Distal

(1) INDUÇÃO DA REMISSÃO

- ✓ **MESALAMINA RETAL OU ENEMA RETAL**
- ✓ Se refratários: **5-ASA sistêmico**
- ✓ Se ainda refratários: **corticoide sistêmico ou biológicos**

(2) MANUTENÇÃO

- ✓ **Se recidivas precoces: MESALAMINA RETAL** como terapia é a escolha, sendo os derivados do 5-ASA segunda linha.

"Geralmente os pacientes respondem a terapia tópica e evoluem com remissões duradouras, que dispensam terapia de manutenção."

Colite Leve a Moderada

- ✓ 5-ASA oral (+ usada: Sulfassalazina, mas também a que tem mais efeitos colaterais. A mesalamina, olsalazina e balsalazina são igualmente eficazes e vêm tomando o lugar da sulfassalazina atualmente).
- ✓ Se não responder: corticoide oral
- ✓ Se refratário: imunomodulador (preferencialmente azatioprina ou mercaptopurina. MTX não costuma ser usado).
- ✓ Se ainda refratário: imunobiológico (anti-TNF).

Colite grave a fulminante

(1) ABORDAGEM INICIAL/INDUÇÃO DA REMISSÃO

- ✓ **Internação + dieta zero por 24-48h + SNG + hidratação**

(2) ABORDAGEM CLÍNICA

- ✓ **ATB DE AMPLO ESPECTRO** cobrindo gram-negativo e anaerobios
- ✓ **CORTICOIDE EV** (não precisa ser pulsoterapia). A maioria responde bem, em 7-10 dias.
- ✓ Se refratário: anti-TNF, ciclosporina ou cirurgia

(3) ABORDAGEM CIRÚRGICA

Indicações:

- ✓ Colite **GRAVE REFRATÁRIA A TRATAMENTO CLÍNICO**
- ✓ Colite **FULMINANTE OU MEGACÓLON TÓXICO SEM MELHORA EM 48-72H.**

Colectomia total: **CURATIVA!**

(4) MANUTENÇÃO

- ✓ **5-ASA**
- ✓ **IMUNOMODULADORES** para aqueles que têm 2 ou mais recidivas ao ano e para os cortico-dependentes.

Tratamento Cirúrgico

RCU ("RCUrativa"). Indicações:

- CASOS REFRATÁRIOS

- DISPLASIA OU CÂNCER EM BIÓPSIA

- COMPLICAÇÕES (megacólon tóxico refratário a medidas clínicas, sangramento maciço, etc)

Qual técnica cirúrgica?

- Se eletiva: protocolectomia com IPAA (bolsa ileal + anastomose anal)

- Se de urgência: colectomia a Hartmann.

"Se tá sangrando sem parar, megacólon tóxico, vai morrer... Quando o cólon estiver no sufoco, é cirurgia a Hartmann."

DC ("CROHNplicações"). Indicações:

- COMPLICAÇÕES, principalmente quando refratárias! Ex: obstrução intestinal (+ comum), perfuração,o hemorragia maciça, obstrução ureteral, falência ou intolerância ao tratamento com corticoides, doença perianal persistente, câncer, megacólon tóxico...

"Como vai da boca até o ânus, não tem como curar!"

Qual a técnica cirúrgica?

- RESSECÇÃO LOCAL COM ANASTOMOSE PRIMÁRIA.

"Resseca a parte envolvida e reconstrói o trânsito."

- ESTENOSOPLASTIA, COLECTOMIA SUBTOTAL COM ILEOPROCTOSTOPIA OU ILEOSTOMIA, ETC. Tentar ressecar o mínimo possível!

	DOENÇA DE CROHN	RETOCOLITE ULCERATIVA
Áreas que podem ser afetadas	Todo o sistema digestivo (da boca até o ânus)	Reto e intestino grosso
Profundidade da lesão	Todas as camadas da parede do intestino	Região superficial da parede intestinal
Presença de fístulas	Comum	Rara
Idade em que a doença aparece	Geralmente, antes dos 30 anos. A maioria dos pacientes desenvolve a doença ainda na juventude	Geralmente, após os 30 anos. Alguns não desenvolvem a doença até os 50 ou 60 anos
Diarreia recorrente	Pouco frequente	Frequente
Sangue nas fezes	Pouco frequente	Frequente
Intensidade das dores	Dor intensa, principalmente na parte inferior direita do abdômen. Surge, em geral, durante as tentativas de evacuação	A dor varia de local/A intensidade também é variável, de acordo com a extensão de comprometimento do cólon. O paciente pode sofrer com espasmos e cólicas no meio do abdômen
Presença de náusea e vômito	Ocorre se houver estreitamento do intestino	Comum
Forma da inflamação	Espaçada	Continua

MUITO, MAS MUITO IMPORTANTE! PARA FACILITAR O ENTENDIMENTO...

TRATAMENTO | SEQUÊNCIA DE PROVA = AMINOSALICILATOS → CORTICOIDE → IMUNOMODULADORES → IMUNOBIOLÓGICOS

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

4. DOENÇA CELÍACA

Conceitos "Reação a proteína do **GLÚTEN** (presente no trigo, centeio e cevada)"

- Relacionados a presença de **HLA-DQ2** e **HLA-DQ8.**

"Harrison diz que se não tiver esses marcadores presentes, o diagnóstico está excluído! A doença está relacionada a presença desses alelos **ASSOCIADA A UM FATOR AMBUENTAL**, como a introdução precoce de glúten na dieta (< 4 meses) ou infecção prévia por rotavírus."

Clínica

Forma clássica: criança pré-escolar

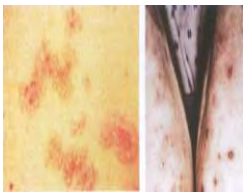
DIARREIA CRÔNICA, distensão abdominal, déficit ponderoestatural, alteração do humor (irritabilidade/apatia), hiporexia, atraso motor, hipotonia, perda da musculatura esquelética (atrofia glútea), edema.

Forma atípica: adolescentes e adultos

OLIGOSSINTOMÁTICO, com manifestações digestivas em segundo plano. Ocorre baixa estatura, atraso puberal, irregularidade menstrual, **ANEMIA FERROPRIVA REFRATÁRIA**, anemia megaloblástica, **OSTEOPOROSE,** constipação, ataxia, neuropatia, epilepsia, miopatia, **DEPRESSÃO, AUTISMO, ESQUIZOFRENIA.**

Obs: em casos de anemia ferropriva que não responde a ferro ou osteopenia em jovens é importante afastar doença celíaca!

Condições Associadas



- **DERMATITE HERPETIFORME**
  - ✓ Histopatológico: depósitos de IgA.
  - ✓ Tratamento: dieta + dapsona
- Deficiência de IgA
- Síndrome de Down
- DM1-doença tireoidiana/doença hepática/doença atópica
- **ELEVA O RISCO DE NEOPLASIAS:** LINFOMA Ñ-HODGKIN e ADENOCARCINOMA DE JEJUNO. Suspeitar quando não houver melhora clínica com a retirada do glúten da dieta.

Diagnóstico:

- **CLÍNICA + EDA + BIÓPSIA** (padrão-ouro)

Obs: os achados da biópsia não são patognomônicos → são inespecíficos (perda de vilosidade com inflamação linfoplasmocitária, hiperplasia de criptas).

→ **Anticorpo antigliadina IgA e IgG** = indicado para crianças abaixo de 18 meses de idade. Pouco usado. Baixa E e baixa S.

→ **Anticorpo antiendomísio IgA** = mais específico, porém muito difícil de ser identificado.

→ **Anticorpo antitransglutaminase tecidual IgA** = principal anticorpo. Alta S e alta E.

Obs: em pacientes com deficiência de IgA, esses anticorpos podem estar negativos. Nesses casos, solicitar antigliadina "deaminada" IgG, que vai estar positivo na doença!

→ **Tradicionalmente, o paciente é submetido a duas biópsias: uma durante a dieta sem glúten e outra após 6-24 meses de suspensão deste!** O diagnóstico fica estabelecido quando as alterações histopatológicas desaparecem após o início da dieta sem glúten.

Obs: a dieta sem glúten negativa os anticorpos que dão o diagnóstico. Portanto, é preciso pelo menos 2-4 semanas da reintrodução do mesmo para a realização dos testes sorológicos. Mesmo assim, ainda pode ficar negativa por um período de até 6 meses.

Tratamento:

- **EXCLUIR O GLÚTEN DA DIETA**

E a aveia?

Controverso! Embora previamente restrita, hoje sabe-se que a maior parte dos pacientes em remissão da doença ou com doença leve podem tolerá-la. A recomendação atual é que o consumo seja limitado a 50-60g/dia. Aqueles com apresentação mais grave devem evita-la.

Se refratariedade: altas doses de CTC, azatioprina ou mercaptopurina.

5. DOENÇA DE WHIPPLE

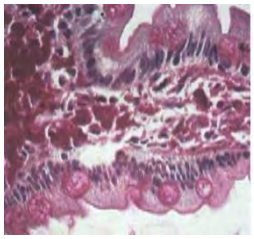
Conceitos

- Doença bacteriana causada pela **TROPHERYNA WHIPPLEI** (bacilo gram +). É **EXTREMAMENTE RARA**. O patógeno possui **VIRULÊNCIA BAIXA**. Possivelmente há algum **FATOR GENÉTICO** que predispõe a colonização intestinal por esse bacilo.
- Predileção por **HOMENS ADULTOS BRANCOS**

Clínica

- Suspeitar quando **DIARREIA-ESTEATORREIA** (surgem em fases mais avançadas) associadas a uma **DOENÇA MULTISSISTÊMICA** caracterizada por:
  - ✓ **SINTOMAS GERAIS**: febre, edema, perda ponderal, nódulos, baqueteamento, uveíte, hiperpigmentação, etc.
  - ✓ Sintomas SNC: **MIORRITMIA OCULOMASTIGATÓRIA e OCULOFACIALESQUELÉTICA** (achados PATOGNOMÔNICOS) que podem vir acompanhados de **PARALISIA DO OLHAR VERTICAUL SUPRANUCLEAR.**
  - ✓ Coração: endocardite
  - ✓ Alterações articulares: **ARTRALGIAS, OLIGO OU POLIARTRITE** (podem chegar a 75% dos casos). Geralmente **ABREM O QUADRO!**

Diagnóstico



- **BIÓPSIA DE DELGADO**. Achado: **macrófagos PAS positivos** (inclusive com o bacilo dentro desses macrófagos). Não é um achado patognomônico. O principal diagnóstico diferencial pela histologia é a infecção por micobactérias no HIV.
- **A PESQUISA DE PCR PARA T.WHIPPLE NO LIQUOR DEVE SER FEITA**, pois as manifestações neurológicas da doença são graves.

Tratamento

- **Primeiras 2-4 semanas**: **Penicilina G cristalina ou Ceftriaxone**
- **Depois: SMZ/TMP por 1 ano**
- Se alérgicos a sulfa: manutenção com doxiciclina associada a hidroxicloroquina.

"A doença não tratada é fatal! O tratamento prolongado é feito com o objetivo de erradicar completamente o micro-organismo e reduzir a chance de recidiva, que é uma das principais complicações da doença."

Acompanhamento

- Feito com parâmetros clínicos (**REDUÇÃO DOS SINTOMAS E GANHO DE PESO**) e laboratoriais (**HEMATÓCRITO**).

6. DEFICIÊNCIA DE DISSACARIDASES

Grupo de doenças em que a digestão da mucosa está reduzida pela deficiência de algumas enzimas da borda em escova intestinal, levando a má absorção seletiva de carboidratos e secundariamente à diarreia osmótica. A mais importante é a deficiência de lactase!

Deficiência de Lactase

Existem dois tipos:

- ✓ **Primária:** redução ou ausência de lactase **GENÉTICA;**
- ✓ **Secundária:** ocorre nas **DOENÇAS DE MUCOSA DO DELGADO**, como crescimento bacteriano, parasitoses, doença celíaca, DII, etc.

Clínica

"O quadro típico ocorre pela fermentação da lactose não digerida."

DIARREIA CRÔNICA, DOR ABDOMINAL, DISTENSÃO ABDOMINAL, FLATULÊNCIA e VÔMITOS.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Diagnóstico

Clínica + Laboratório:

- ✓ **EXCREÇÃO RESPIRATÓRIA DE HIDROGÊNIO** (+ importante)
- ✓ Testes de absorção da lactose;
- ✓ Outros: biópsia de delgado, testes genéticos e bioquímica fecal (pH < 5,5 e gap osmolar alto).

Tratamento

- **REDUÇÃO DA LACTOSE NA DIETA.**
- Também existem **PREPARADOS DE LACTASE** que, quando ingeridos junto com a alimentação, podem aumentar a tolerância ao leite. Essa reposição enzimática, apesar de reduzir os sintomas, não é capaz de digerir toda a lactose da dieta. Exemplos: Lactaid, Lactrase, etc.
- O uso de probióticos é controverso.
- Se privar o leita da dieta: atenção para não desenvolver deficiência de cálcio e vitamina D.

7. SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

Conceitos

- Diarreia **FUNCIONAL** mais comum em **MULHERES DE 30-50a**

Quadro clínico

- **DOR ABDOMINAL + DIARREIA E/OU CONSTIPAÇÃO + AUSÊNCIA DE DOENÇA ORGÂNICA.**
- Muito associada a **DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS**
- **NÃO ATRAPALHA O SONO! NÃO ALTERA O ESTADO GERAL!**
- **PODE HAVER MUCO NAS FEZES!** Por mais que esse achado fale a favor de alguma doença orgânica por trás, tem que saber que pode acontecer aqui também!
- Também pode haver refluxo, dispepsia, náuseas, disfagia,, sintomas urinários, disfunção sexual, etc.

Diagnóstico

→ **Exclusão (critérios de ROMA IV)**

- **DOR ABDOMINAL** (obrigatório) = pelo menos **1D/SEMANA NOS ÚLTIMOS 3 MESES** (Roma III: pelo menos 3d/mês)

+ **pelo menos dois dos seguintes**:

- ✓ **RELAÇÃO COM EVACUAÇÃO** (Roma III: "melhora" com evacuação)
- ✓ **ALTERAÇÃO NA FREQUÊNCIA**
- ✓ **ALTERAÇÃO NA FORMA DAS FEZES**

- Os sintomas devem ter começado há **PELO MENOS 6 MESES!**

"Por este critério, o mais utilizado atualmente, os sintomas devem ter iniciado 6 meses antes do diagnóstico, mas os critérios só precisam ser satisfeitos durante os últimos 3 meses."

Sinais de Alarme para Doenças Orgânicas

- Idoso
- Perda de peso sem explicação
- Vômitos e diarreia intensa persistentes
- Esteatorreia
- Febre
- Historia familiar para CA de cólon
- Hemorragia digestiva ou anemia.

Tratamento

- **BOA RELAÇÃO MÉDICO-PACIENTE**. Deixar claro que não há cura, mas o curso é benigno, apesar do caráter crônico.
- Suspender medicações que interferem no ritmo intestinal.
- Estudos: **PLACEBO** funciona em 30-60% dos pacientes.
- **ORIENTAÇÕES + SINTOMÁTICO** (para diarreia, gases, constipação, etc), **MODULADORES DE SEROTONINA.**
- Refratários podem se beneficiar de **ANTIDEPRESSIVOS.**
- **MODULADORES DA FLORA E ATB** (neomicina, rifaximina) estão em estudo e tem resultados iniciais animadores.

8. GASTROENTEROCOLITES AGUDAS

Classificação:

Quanto a topografia...

ALTA (delgado)

→ Função do delgado: absorção

- Volumosa/Baixa frequência/Sem tenesmo

BAIXA (colônica)

→ Função do cólon: continência fecal

- Pouco volume/Alta frequência/Com tenesmo

Quanto a gravidade...

INVASIVA

→ Invade a parede do intestino

- Com sangue, muco ou pús ("disenteria")

NÃO INVASIVA

→ Não invade a parede do intestino

- Sem sangue, muco ou pús

Quanto ao tempo...

AGUDA

- < 2 semanas (ou < 3 semanas, segundo algumas literaturas)

CRÔNICA:

- > 4 semanas (ou > 3 semanas)

Obs: entre 2-4 semanas → diarreia PERSISTENTE. CUIDADO! Em prova, se usar o termo "dias", deve ser aguda. Se usar o termo "semanas ou meses", deve ser crônica. O tempo é o principal marcador da etiologia! É a primeira coisa que temos que olhar!

Diarreias Agudas

"Na grande maioria das vezes é infecção!"

Vírus (+ comum)

→ **NOROVÍRUS:** principal dos adultos

→ **ROTAVÍRUS:** grave/menores de 2 anos

Bactérias

→ **E. coli ENTERRO-HEMORRÁGICA (CEPA O157H7):** SHU (agente + comum). Não dá febre!

→ **E. coli ENTEROTOXIGÊNICA:** diarreia dos viajantes.

→ **E. coli ENTEROPATOGÊNICA:** crianças

→ **E. coli ENTEROINVASIVA:** disenteria.

→ **E. coli ENTEROAGREGATIVA:** diarreia + HIV.

→ **SHIGELLA:** SHU/alterações do SNC, pode complicar com megacólon, perfuração, prolapso, hipoglicemia, hiponatremia. SEMPRE TRATAR COM ATB! Primeira escolha: ciprofloxacino.

→ **CAMPYLOBACTER JEJUNI:** síndrome de Guillain-Barré, pseudoapendicite. Pode causar SHU e sangramento nas fezes. Pode complicar com "ites" (meningite, endocardite, colecistite, nefrite, etc). ATB (ERITROMICINA é escolha, mas também pode cipro) somente se febre alta, diarreia sanguinolenta, etc.

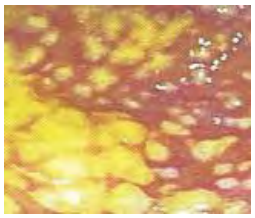
→ **S. AUREUS:** sintomas se inicial algumas horas após. Geralmente salada de batatas, cremes, pastas, maionese (comidas manuseadas e expostas a temperatura ambiente). Como a toxina é termoestável, o aquecimento não mata o bicho. Evolução autolimitada.

→ **SALMONELA:** disenteria, infecções à distância, autolimitada 3-7 dias (mas o paciente pode ser tornar portador crônico), NÃO PRECISA DE ATB, exceto se risco de evolução desfavorável, como RN, idade > 50 anos com doença aterosclerótica, imunossuprimidos, enxerto vascular, etc. Se fizer, usar ciprofloxacino.

→ **VIBRIUM CHOLERAE:** diarreia MUITO volumosa e indolor. Parece água de arroz, Período curto de incubação (24-48h). ATB somente nas formas graves (eritromicina/azitro/cipro).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **Clostridium difficile: COLITE PSEUDOMEMBRANOSA** (colonoscopia com cólon cheios de pontos purulentos e biópsia com pseudomembrana)



- **Fator de risco:** uso de ATB (quinolona, cefalosporina, clindamicina)
- Pode estar associada a febre, dor abdominal e leucocitose.
- Pode variar desde uma diarreia sem colite até uma colite fulminante.
- **Classificação de gravidade:**
  - ✓ **Não grave:** leuco até 15.000 e Cr < 1,5
  - ✓ **Grave:** leuco > 15.000 e Cr > 1,5
  - ✓ **Colite fulminante**: hipotensão, choque, íleo paralítico ou megacólon.
- **Diagnóstico: ANTÍGENO GDH** (triagem), **PCR DA BACTÉRIA** (inespecífica); **PESQUISA DA TOXINA A/B NAS FEZES** ou cultura (questionada) ou **COLONOSCOPIA** (o achado é bastante característico → focos de pús no intestino)
- **Tratamento:**

- VANCOMICINA (VO → 125mg 4x/dia)) ou **FIDAXOMICINA (VO → 200mg 2x/dia) 10 DIAS**

- Se fulminante: VANCO (VO) + METRONIDAZOL IV.

- **Se recorrência:** vancomicina VO com desmame ("pulso decrescente" → começa de 6/6h e termina 1x ao dia) por 14 dias.

- Se ≥ 3 recorrências: considerar **TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL**

- Não esqueça da **PREVENÇÃO DE CONTATO!**

Abordagem das Diarreias Agudas

Quando investigar?

- **SINAIS DE ALARME:** desidratação, fezes com sangue, febre (≥ 38,5º), não melhora após 48 horas, idosos (≥ 70 anos), imunocomprometidos, uso recente de antibióticos, dor abdominal grave associada a pacientes com > 50 anos.

Como investigar?

- **HEMOGRAMA**
- **BIOQUÍMICA** (eletrólitos, ureia, creatinina)
- **EXAME DE FEZES** (PPF, PSOF, lactoferrina e leucócitos [indicam diarreia invasiva], coprocultura, pesquisa de toxinas)

Como tratar?

- **HIDRATAÇÃO**
- Agentes antidiarreicos, como a **LOPERAMIDA,** devem ser usados em pacientes com diarreia importante que não apresentem febre ou sinais de disenteria!
- O uso de **PROBIÓTICOS** parece ser benéfico.
- Loperamida (Imosec) → disenteria NÃO!
- Outras opções: difenoxilato com atropina (lomotil), subsalicilato de bismuto (pepto-bismol), tintura de ópio (elixir paregórico).

Obs: o uso destas medicações traz o risco de complicações, como íleo paralítico e megacólon tóxico.

ATB?

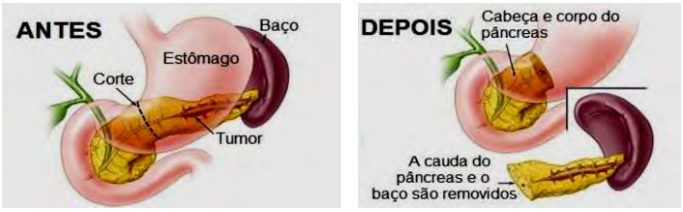
- **SE SINAIS DE ALARME**
- Escolha: **QUINOLONA** (ciprofloxacino 1cp 12/12h 5-7 dias)
- Se diarreia > 2 semanas: pensar em Giardia e fazer metronidazol 250mg 8/8h 7 dias.
- Se disenteria + dor abdominal + ausência de febre, pensar em E. coli enterohemorrágica e não fazer ATB!
- Se suspeita de Campylobacter resistente a quinolonas, a escolha passa a ser azitromicina ou eritromicina.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

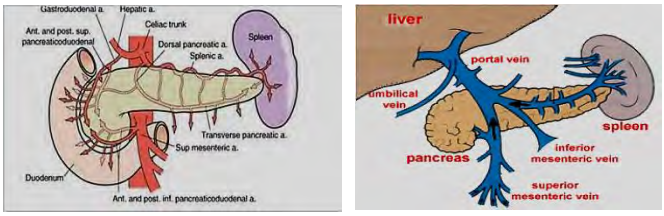
1. PANCREATITE AGUDA

Relações Anatômicas Importantes

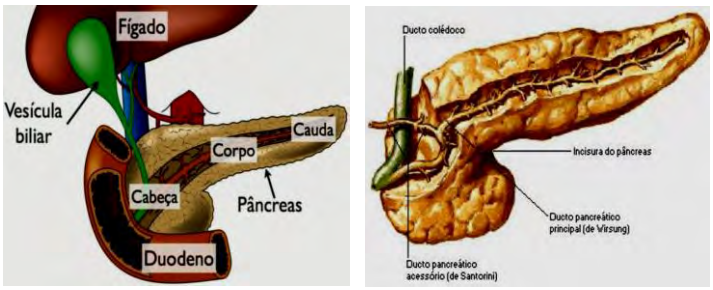
- **CAUDA E BAÇO:** se tira um, tira o outro (cirurgia de Child)



- **CABEÇA E DUODENO:** mesma vascularização (tronco celíaco e mesentérica superior = se acometidas: só terapia paliativa)
- **VEIA ESPLÊNICA PASSA POR TRÁS:** varizes isoladas em fundo gástrico



- **COLÉDOCO** passa por dentro da cabeça do pâncreas (se tumor: sinal de Courvosier- Terrier)



Causas

- **BILIAR** (30-60%): mais comum (+ relacionada a cálculos < 5mm → quanto menor o cálculo, maior o risco!)
- **ÁLCOOL** (15-30%): 2ª mais comum (porém, causa + comum na crônica)

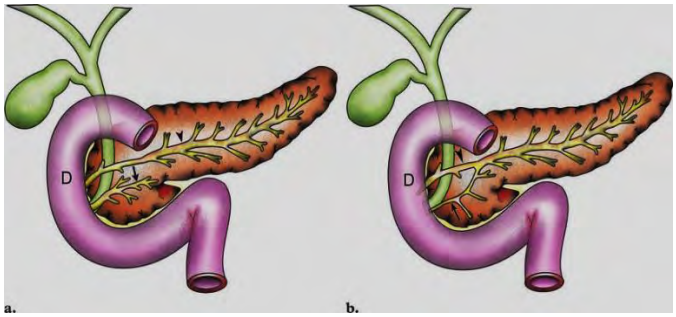
Obs: a presença do gene MCP-1 está envolvida no desencadeamento da pancreatite alcoólica.

- **DROGAS:** ácido valproico, estrogênio, azatioprina, mercaptopurina, sulfonamida, medicações anti-HIV, pentamidina, DDI, furosemida e tiazídicos, aminossalicilatos
- **HIPERCALCEMIA:** promove ativação intrapancreática das enzimas digestivas.
- **HIPERTRIGLICERIDEMIA:** aqui os níveis de amilase costumam ser normais! As dislipidemias mais associadas a pancreatite aguda são as hiperlipidemias dos tipos I, II e V. A hipertrigliceridemia associada ao hipertireoidismo, diabetes e alcoolismo normalmente não causa pancreatite!
- **PÓS-TRAUMA**
- **GENÉTICA:** geralmente com episódios antes dos 20 anos + história familiar positiva. Diversas mutações já foram encontradas, mas a mais comum é no gene do tripsinogênio.
- **IDIOPÁTICA:** corresponde a cerca de 20% dos casos. Esses pacientes apresentam em sua maioria formas não identificadas de pancreatite biliar, como lama biliar ou microlitíase e disfunção do esfíncter de Oddi (tratadas com colecistectomia e esfincterotomia, respectivamente).
- **DIVERSAS:** hipotermia, infecções (caxumba, CMV, coxsackie, micoplasma), áscaris, clonorchis, azotemia, vasculite, Sjogren, intoxicação por organofosforados.
- **PICADA DE ESCORPIÃO** (Tytius trinitatis)
- **PÓS-CPRE***

(*) São complicações da CPRE: pancreatite, perfuração duodenal com retropneumoperitônio, hemorragia digestiva. Fica difícil fazer o diagnóstico de pancreatite! As enzimas vão se elevar de qualquer jeito! O paciente tem que ter clínica pra gente fechar!

Pâncreas Divisum

- **ANOMALIA CONGÊNITA** encontrada em até 11% de autópsias e cujo papel nas **PANCREATITES RECORRENTES** vem sendo questionado. Corresponde a uma alteração embriológica em que **NÃO HÁ A FUSÃO ENTRE AS PORÇÕES VENTRAL E DORSAL DO PÂNCREAS**. O ducto de Santorini fica longo e afilado e não aguenta o fluxo que recebe!



Pancreatite Autoimune

- A presença de **SURTOS DE PANCREATITE RECORRENTE** em um paciente com **AUMENTO DIFUSO DO PÂNCREAS + EDEMA PSEUDOTUMORAL DA CABEÇA + ESTREITAMENTO DIFUSO E IRREGULAR DO DUCTO PANCREÁTICO** como achados da colangiorresonância são típicas da pancreatite autoimune!
- Está associada a chamada **DOENÇA SISTÊMICA IgG4**. Pode haver **ICTERÍCIA OBSTRUTIVA OU MASSA NA CABEÇA DO PÂNCREAS**, simulando um carcinoma; aumento de gamaglobulinas, especialmente IgG4; presença de FAN, FR e outras doenças autoimunes podem estar associadas.
- Os **GLICOCORTICOIDES** são eficazes no alívio dos sintomas.

Diagnóstico

2 dos 3 abaixo (clínica/laboratório/imagem)

→ **Clínica**

- **DOR ABDOMINAL EM BARRA, NÁUSEAS, VÔMITOS** (também pode ter febre, icterícia). Geralmente é de início súbito e piora lentamente. Alguns relatam melhora com a posição genupeitoral ou em "prece maometana".
- Redução do peristaltismo por íleo paralítico pode acontecer.
- Retinopatia de Purtscher: complicação incomum caracterizada por perda súbita da visão. Na fundoscopia encontramos exsudatos algodonosos e hemorragias. Ocorre por oclusão da artéria retiniana posterior por aglomerados de neutrófilos.
- Sinal de Cullen, Grey-Turner e Fox são indicativos de hematoma retroperitoneal. Não são patognomônicos! Apenas sugerem!
- Pode haver DERRAME PLEURAL A ESQUERDA (clássico, mas não é comum)

→ **Laboratório**

- **↑AMILASE OU LIPASE (3X O VALOR DA NORMALIDADE).**
- Também há leucocitose, aumento de PCR, aumento de HT, ureia, trombocitopenia, alargamento de TAP, hiperglicemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, elevação de enzimas hepáticas...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Obs 1: **LIPASE** (eleva com 2-12 horas e normaliza em 7-8 dias) é **MAIS ESPECÍFICA**. Várias outras causas cursam com elevação de amilase (eleva com 2-12 horas e normaliza em 3-6 dias!)

Obs 2: **SUAS ELEVAÇÕES NÃO GUARDAM RELAÇÃO COM O PROGNÓSTICO**, mas em caso de manutenção de valores aumentados, devemos suspeitar de complicações, com pseudocisto, abscesso ou ascite pancreática.

Obs 3: curiosamente, **OS NÍVEIS DE AMILASE TENDEM A SER MAIS ELEVADOS NA LITÍASE BILIAR E A LIPASE NA DOENÇA ASSOCIADA AO ÁLCOOL**.

Obs 4: se TGP > 3x valor normal, fala a favor de causa biliar

Obs 5: **PANCREATITE POR ÁLCOOL/↑TG/CRÔNICA/NECROSE INTENSA DO ÓRGÃO PODEM CURSAR COM ENZIMAS NORMAIS**!

INTERESSANTE...

A AMILASE URINÁRIA permanece aumentada por mais tempo e pode ajudar no diagnóstico tardio.

Grandes elevações da amilase no fluido pleural ou peritoneal também são úteis para o diagnóstico.

A dosagem da P-AMILASE é específica dos tecidos pancreáticos e aumenta a especificidade do diagnóstico para 93%. Só perde para a lipase porque tem a meia-vida menor.

→ **Imagem**

- **TOMOGRAFIA (PADRÃO-OURO).** SOLICITAR IDEALMENTE COM **48-72H** DO QUADRO. Antes desse período você pode subestimar a gravidade! Se fizer ela logo na admissão, vai ter que repetir com 48-72h depois!

INDICAÇÕE PRECISAS: **DIAGNÓSTICO DUVIDOSO E PACIENTES QUE NÃO MELHORAM COM 48-72H**! Sua realização obrigatória não é consenso universal!

- **USG** (útil para avaliar colelitíase, somente. Não é boa para ver o pâncreas, que é um órgão retroperitoneal. SEMPRE PEDIR! É o EXAME INICIAL!)

- **USG endoscópico:** método mais adequado para diagnosticar pancreatite de origem biliar.

- **RX:** pode mostrar atelectasias segmentares nos lobos inferiores, derrame pleural a esquerda, perfuração, sinal do cólon amputado,

- **RNM**: sensibilidade e especificidade semelhantes a TC. Podemos fazer a colangiografia por RM, método não invasivo, que permite uma boa identificação dos casos de coledocolitíase.

Abordagem:

1º Passo (causa e gravidade)

Causas:

- **Biliar:** será que eu preciso fazer uma CPRE?

"Apesar de alguma controvérsia, a papilotomia endoscópica com extração do cálculo estaria indicada nas primeiras 48h em pacientes com pancreatite biliar grave."

- **Alcoólica:** será que é uma agudização da pancreatite crônica?

- **Recorrente:** 25% dos pacientes apresentam! Sempre investigar doença biliar oculta ou disfunção do esfíncter de Oddi, fibrose cística, câncer, pâncreas divisum, etc.

Gravidade:

CRITÉRIOS DE ATLANTA

- **Leve:** restrita ao parênquima pancreático

- **Grave:** disfunção orgânica (choque, IR, IRpA) ou complicação local (necrose, abscesso) ou complicação sistêmica (CIVD, plaquetas < 100k, fibrinogênio < 100, Ca < 7,5mg/dl), Ranson ≥ 3, APACHE-II ≥ 8, PCR > 150ng/ml (após 48 horas!!!!)

APACHE-II

- Vantagem: calcula critérios e imediatamente diz se é leve ou grave!

- Desvantagem: só serve para pacientes em CTI. Para o paciente que está em enfermaria não serve...

- São 12 parâmetros + avaliação da idade e estado prévio do paciente.

RANSON: "Legal, fechou"

Admissão:

→ **L**eucocitose
→ TGO "**e**nzimas"
→ **G**licose
→ Idade (**a**nos)
→ **L**DH

Primeiras 48h:

→ Déficit de **f**luido
→ **E**xcesso de base (-)
→ **C**álcio sérico
→ Queda do **h**ematócrito
→ Pa**O**$_2$ (não leva em consideração se pancreatite biliar)
→ **U**reia (BUN)

BISAP

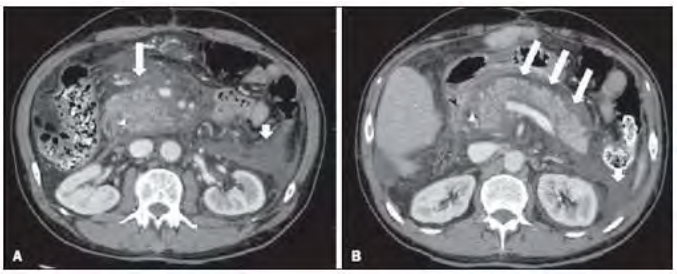
→ **B**UN > 25
→ **I**mpaired mental status (RNC)
→ **S**IRS
→ **A**ge > 60
→ **P**leural effusion no RX

OUTROS:

→ Glasgow modificado, Baltazar modificados, sangramento digestivo, IMC > 30, idade > 70 anos, fosfolipase A2, etc.

Quadro 1 Índice morfológico e índice de gravidade da TC para pancreatite aguda.

Processo inflamatório – Índice morfológico de Balthazar para pancreatite aguda		
Graduação	Achado tomográfico	Pontuação
A	Pâncreas normal.	0
B	Aumento focal ou difuso do pâncreas.	1
C	Alterações pancreáticas associadas a inflamação peripancreática.	2
D	Coleção líquida em apenas uma localização.	3
E	Duas ou mais coleções e/ou presença de gás dentro ou adjacente ao pâncreas.	4
Necrose pancreática		
Achado tomográfico		Pontuação
Ausência de necrose.		0
Menos de 30% de necrose.		2
De 30% a 50% de necrose.		4
Mais de 50% de necrose.		6



2º Passo (Tratamento)

Leve (80-90%)

- Repouso + Internação hospitalar + Dieta zero + Analgesia (opioide – morfina/meperidina/fentanil) + Hidratação IV (maior impacto sobrevida) + Eletrólitos + suporte

- Voltar a alimentar: não há regra! Redução dos sintomas (geralmente do 4º ao 7º dia), fome, ↓PCR

Grave

- Mesma conduta da leve + CTI (a monitorização invasiva mostraria os achados típicos da SIRS = aumento do índice cardíaco e redução da resistência vascular sistêmica).

- A hidratação IV é uma verdadeira reanimação volêmica. Buscar diurese de 0,5ml/kg/h

- **ATB?** Não! SOMENTE SE NECROSE INFECTADA!

Obs: segundo o colégio Americano, **FAZEMOS ATBPROFILAXIA SE NECROSE > 30% = IMIPENEM PARA EVITAR NECROSE INFECTADA.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Como fica o suporte nutricional?

- Optar sempre pela via **ENTERAL APÓS 72H DE INTERNAÇÃO!**

"O paciente fica internado 4, 5, 8, 10 semanas... Ele não vai poder se alimentar novamente em 7-10 dias, como na pancreatite leve. Agora... Como não pode VO, você tem que escolher entre a enteral e a NPT. Procure sempre optar pela enteral, que estimula a trofia do TGI, diminui risco de translocação bacteriana... Só escolhe NPT se o paciente não tolerar nutrição enteral (teve diarreia volumosa) ou se houver íleo paralítico ou se você não consegue ofertar a quantidade necessária de calorias para o paciente com a enteral."

E as vias biliares?

- **CPRE + PAPILOTOMIA SE COLANGITE OU OBSTRUÇÃO PERSISTENTE/MANTIDA.**

Colecistectomia?

- **Se pancreatite aguda leve:** na mesma internação (após resolução dos sintomas)
- **Se pancreatite aguda grave:** após 6 semanas
- Se risco cirúrgico elevado para colecistectomia: papilotomia via EDA

3º Passo (Complicações)

Coleção Fluida Aguda (30-50%)

- **≤ 4 SEMANAS**
- Conduta expectante!
- Se infectar: punção guiada por TC + ATB

"É o paciente com pancreatite aguda um pouco mais grave e com uma TC que você vê que é uma coleção fluida aguda. O paciente evolui bem e, de repente, volta a ter febre, piora o leucograma... O quadro clínico não 'afunda', mas dá uma piorada."

Necrose (grave)

- **≤ 4 SEMANAS** (geralmente, mas pode ocorrer depois)
- Se estéril: tratamento conservador
- Se infectada: ATB (imipenem) + SETP UP (drenagem percutânea ou endoscópica transgástrica seguida, se necessário, de necrosectomia aberta).

"O paciente com necrose estéril tem um quadro de pancreatite aguda mais arrastado, que demora mais para melhorar, mas que vai melhorando devagar... **A necrose infectada, que geralmente ocorre lá pela 4ª-6ª semana de evolução, tem um 'afundamento' do quadro clínico, com febre, dor abdominal, PCR aumenta... Tem que fazer a punção! Se vier positiva, tem que fazer a necrosectomia! Podemos desconfiar na TC quando a captação é heterogênea (necrose) e quando há o sinal da bolha de sabão (infecção da necrose).**"

Pseudocisto (15%)

- Só se forma com **> 4-6 SEMANAS** (suspeita se ↑amilase ou massa palpável em região epigástrica após 4-6 semanas).
- Revestimento não epitelizado (se fosse epitelizado, seria um cisto verdadeiro)
- Tratamento: se sintomas (pseudocisto muito grande que gera compressão de estruturas) ou complicação (infecciosa/hemorrágica), fazer **DRENAGEM ENDOSCÓPICA TRANSGÁTRICA OU POR CPRE**. A drenagem percutânea pode causar fístula!
- **Complicações da ruptura:** ascite pancreática; fístulas (comunicação com ducto pancreático secundário→ solucionado com medidas conservadoras; ou ducto pancreático principal → solucionado somente com abordagem endoscópica); fístulas para a cavidade pleural (drenagem torácica); fístulas para órgãos entéricos (abordadas conservadoramente); fístulas para vasos adjacentes (pseudoaneurisma e hemorragia digestiva → solucionadas com cirurgia ou embolização angiográfica); obstrução gástrica e duodenal com vômitos recorrentes.

Abscesso pancreático

- Só se forma com **> 4-6 SEMANAS**
- Nada mais é do que um **PSEUDOCISTO INFECTADO!**
- Febre, leucocitose, íleo adinâmico, massa palpável, piora clínica e níveis flutuantes de amilase.

4º Passo (Alta)

Quando?

- **DOR CONTROLADA E ALIMENTAÇÃO NORMAL.**

2. PANCREATITE CRÔNICA

Introdução

- Consiste na **CALCIFICAÇÃO/FIBROSE/ATROFIA** do pâncreas.

Etiologia

- **ÁLCOOL** (> 70%).

"O cara tem que beber muuuito uns 12-15 anos... E não basta isso! Também tem que ter algum outro gatilho, como tabagismo (+ importante), dieta rica em gordura e proteínas, etc."

- **OUTRAS:** causa idiopática (20%); fibrose cística (principalmente em crianças); pancreatite nutricional; pancreatite hereditária (mutações no gene do tripsinogênio – PRSS1), pancreatite tropical (mutações relacionadas ao gene SPINK1).

Clínica

- **Tríade clássica**: **ESTEATORRÉIA** (por falência do pâncreas exócrino) + **DIABETES MELLITUS** (por falência do pâncreas endócrino) + **CALCIFICAÇÃO PANCREÁTICA** (encontrada na USG).
- Entretanto, na maioria das vezes não veremos o paciente com estes 3 componentes da tríade – **é mais comum que o paciente tenha a calcificação e a esteatorréia associados a:**
  - ✓ **DOR ABDOMINAL (sinal mais frequente)**; **EMAGRECIMENTO** (por esteatorréia e 'medo de comer', pois quando se alimenta dói); **ICTERÍCIA** (principalmente quando a calcificação está na cabeça do pâncreas); **artrite** (mecanismo pouco esclarecido). Náuseas e vômitos não são comuns.
- Por má absorção de vitamina B12 devido a insuficiência exócrina, pode haver **MACROCITOSE, MARCADORES DE HEMÓLISE POSITIVOS...** Atenção!

Observação: a fibrose do parênquima pancreático pode gerar sintomas pela retração tecidual. É o caso da obstrução do colédoco com trajeto intrapancreático, gerando icterícia ou colangite. A compressão duodenal também pode ocorrer, promovendo uma síndrome de estenose pilórica**. PERCEBA QUE A PANCREATITE CRÔNICA PODE SE MANIFESTAR DE FORMA MUITO SEMELHANTE A UM TUMOR PERIAMPULAR:** dor, icterícia e obstrução duodenal. Chamamos essa apresentação de **PANCREATITE CRÔNICA PSEUDOTUMORAL**! A diferenciação nesses casos pode ser impossível. Lembre que a própria pancreatite crônica é fator de risco para o desenvolvimento dos adenocarcinomas pancreáticos.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- E cuidado: como a dor abdominal também pode piorar após a alimentação, também surge um **OUTRO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: A ISQUEMIA MESENTÉRICA CRÔNICA.** Fique atento aos detalhes!

"Por que dói quando o paciente se alimenta? O pâncreas se contrai para expelir seu conteúdo, e como está todo calcificado...".

Observação Aleatória - SINAL DE AB-IGNE: consiste num **eritema** ocasionado por **compressas quentes na região do dorso** do paciente, que é utilizada para alívio da dor.

Diagnóstico

- **GORDURA FECAL, D-XILOSE E TESTE DA SECRETINA, RM COM ESTIMULAÇÃO PANCREÁTICA.**

"Os testes diretos realizam a estimulação do pâncreas com secretina ou CCK e aferem a resposta pela análise da secreção pancreática por endoscopia (ou cateter oroduodenal) – teste da secretina – ou ainda pela análise de imagem – RM com estimulação. Enquanto o teste da secretina é o mais sensível para detecção de DISFUNÇÃO, a RM com estimulação é quase tão acurada quanto a CPRE para o DIAGNÓSTICO, mas com a vantagem de ser menos invasiva."

- **USG-ENDOSCÓPICO**: melhor para fases INICIAIS e permite a biópsia.

"Para identificar microcalcificações, pode ser útil".

- **TC OU COLANGIORRESSONÂNCIA? TC é o mais usado** (menos custo/+acessível). Mostram DUCTO DILATADO, ATROFIA PARENQUIMATOSA E CALCIFICAÇÕES.

"Marginalmente, a colangiorresonância é melhor. Mas, por disponibilidade e custo, a TC é mais usada. Além disso, a colangio usa gadolíneo, que pode provocar fibrose sistêmica em paciente susceptíveis".

- **CPRE:** 2 indicações → **(1)** TC ou colangiorresonância contra-indicados; **(2)** quando intervenção endoscopia é necessária (ex: fístula pancreática).

- **BIÓPSIA /HISTOLOGIA:** padrão ouro, mas ninguém faz...

- **RX de abdome**: se você trabalhar lá no Sulfuquistão... Não tem tu, vai tu mesmo. Até dá para identificar algo.

Tratamento

"É um tratamento PALIATIVO, em que a gente apaga incêndios!"

- **CESSAR ETILISMO E TABAGISMO** (o tabagismo é o principal fator de risco para CA de pâncreas).

- **DIETA POBRE EM GORDURA.**

- **ENZIMAS PANCREÁTICAS + PRAZOL + ADEK + B12 IM + ÁCIDO FÓLICO**.

"A administração de IBP bloqueia a secreção ácida e potencializa a ação das enzimas."

- Se ainda sentir dor com as medidas acima → **ANALGESIA ESCALONADA: DIPIRONA → AINE →AMITRIPTILINA, GABAPENTINA → OPIOIDE.**

- **INSULINA** em DOSES MAIS BAIXAS quando comparados a DM1 (também tem redução de glucagon!)

- **CIRURGIA**: se dor CLINICAMENTE INTRATÁVEL (lembrar de fazer CPRE ANTES!).

"A principal indicação de cirurgia na pancreatite aguda é a necrose infectada! Aqui, é a dor clinicamente intratável!".

De acordo com o resultado da CPRE...

DOENÇA DE GRANDE DUCTO:

- Mais comum em homens;

- Maior presença de esteatorreia e diabetes, calcificações frequentes no RX de abdome, CPRE com alterações significativas.

- Dilatação > 7mm.

- **PANCREATOJEJUNOSTOMIA LÁTERO-LATERAL EM Y-DE-ROUX (PUESTOW OU PARRINGTON-ROCHELLE).**

DOENÇA DE PEQUENOS DUCTOS:

- Mais comum em mulheres, menor presença de disfunções orgânicas, teste da secretina alterado com tripsinogênio e elastase fecal normais, calcificações raras, CPRE normal ou levemente alterada.

- ✓ **Calcificação em cabeça**: WHIPPLE MODIFICADA (preserva o piloro – evita síndrome de Dumping) -> faz anastomose do hepático comum + jejuno/resto do pâncreas + jejuno/estômago distal + jejuno. Vesícula e colédoco vão embora...
- ✓ **Calcificação em corpo e cauda**: CIRURGIA DE CHILD - Pancreatectomia subtotal distal -> deixa a cabeça e o duodeno, mas tira o baço.

"A CPRE pode mostrar a doença do grande ducto (A), com um ducto pancreático principal dilatado com mais de 7mm. O ducto pancreático principal muito dilatado faz com que o pâncreas se contraia cada vez mais para tentar fecha-lo, porém, isso é falho. Por isso, a dor não acaba com tratamento clínico. Então, opta-se em fazer uma pancreatojejunostomia látero-lateral em Y de Roux (cirurgia de Puestow ou Parrington-Rochele). Com essa cirurgia, a secreção pancreática cai no ducto principal e daí vai direto para o intestino, sem o pâncreas precisar contrair, cessando a dor no paciente".

"No caso de doença de pequeno ducto (C), o que mais importa é a calcificação do pâncreas. Se estiver mais calcificado na cabeça, a secreção se acumula no corpo e cauda. Então, deve ser feito uma pancreatoduodenectomia (cirurgia de Whipple), preservando-se o piloro (Whipple modificada - preserva-se o piloro porque, ao retirá-lo, não haverá mais o controle esfincteriano no estômago, fazendo com que a comida passe toda diretamente pro intestino. Essa comida, que é 'despejada' no intestino, é muito osmolar... Isso pode causar uma hipovolemia sintomática, porque haverá muita absorção de água pelo intestino; ou uma hipoglicemia por aumento drástico de insulina por conta da chegada de muito carboidrato no – síndrome de Dumping)".

"Se estiver no corpo e cauda, ela não chega à cabeça. Então, faz-se uma cirurgia para retirar essas duas partes, chamada de pancreatectomia subtotal distal (cirurgia de Child). Deixa a cabeça, deixa o duodeno, deixa todo o resto. Mas o baço vai junto".

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

NEUROLOGIA

2023

@casalmedresumos

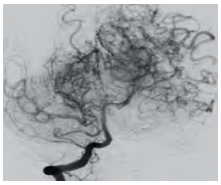
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. ACIDENTE VASCULAR ISQUÊMICO

Corresponde a 85% dos casos de AVE!

Fatores de Risco

- **HAS** (principal), DM, dislipidemia, tabagismo, etc.
- **DOENÇA DE MOYAMOYA:** progressiva estenose bilateral das artérias ao redor do círculo de Willis, levando a uma circulação colateral proeminente. Etiologia desconhecida. Seu nome significa "nuvem de fumaça no ar", que representa o aspecto angiográfico da doença.



Patogênese

EMBÓLICO:

→ CARDIOEMBÓLICO (20-30%): FA, PRÓTESE VALVAR METÁLICA...

Aquele coágulo, aquele trombo que está obstruindo a artéria cerebral não foi formado ali! Foi formado em outro sítio, se soltou, funcionou como um êmbolo e foi parar na vasculatura cerebral. O grande exemplo aqui é o AVC cardioembólico, que pode surgir diante de algumas possibilidades: FA, prótese valvar metálica. A artéria mais acometida é a cerebral média e seus ramos!

→ ARTERIO-ARTERIAL: PLACAS ATEROSCLERÓTICAS CAROTÍDEAS QUE ULCERAM E EMBOLIZAM → PRINCIPAL EXEMPLO

Outra embolia interessante é a arterio-arterial. Aqui, esse êmbolo que obstruiu a artéria cerebral se originou de uma outra artéria! O grande exemplo é a carótida interna (bifurcação e depois sifão carotídeo). Pode ser uma pessoa cheia de placa aterosclerótica na carótida. Em um triste dia, essa placa sofre uma ulceração, forma-se um trombo, esse trombo se solta, vira um êmbolo e pode ir para uma cerebral média, por exemplo. Depois da carótida vem a artéria vertebral (segmento distal e depois na junção com a basilar). Em terceiro vem as artérias intracranianas, como a origem da cerebral medida, basilar proximal e menos frequentemente a origem das cerebrais posterior e anterior.

TROMBÓTICO:

→ MÉDIO CALIBRE: CHAMAMOS DESSA FORMA QUANDO O TROMBO SE FORMA NUMA ARTÉRIA CEREBRAL MESMO!

Além disso, às vezes o trombo pode se formar na própria artéria cerebral também... Quando isso acontece (foco trombótico se formando em cerebral média/anterior/posterior), é um AVE isquêmico de médio calibre!

→ LACUNAR: O GRANDE EXEMPLO É O SURGIMENTO DE TROMBOS NAS AA. LENTICULO-ESTRIADAS!

Se o trombo se formar naqueles ramos perfurantes, naquelas artérias lenticulo-estriadas, o AVE não vai ser mais de médio calibre... Aconteceu em uma artéria bem pequenininha! É o AVE lacunar! Por definição, é o AVE com tamanho < 1,5cm! O grande exemplo é o AVE de artérias lenticulo-estriadas, que irrigam a cápsula interna. QUASE SEMPRE O AVE LACUNAR OCORRE EM PACIENTES HIPERTENSOS! Depois da cápsula interna, as regiões mais acometidas são tálamo, gânglios da base e ponte.

CRIPTOGÊNICO:

→ "PROCUREI, PROCUREI E NÃO ACHEI A CAUSA"

EMBOLIA PARADOXAL

É a embolia arterial cuja FONTE EMBOLIGÊNICA É A VEIA! Nos casos de CIA ou forame oval patente, por exemplo, em vez de um trombo venoso ir pra circulação pulmonar (TEP), acaba indo para o átrio esquerdo e migrar para a circulação encefálica, gerando AVE! Entretanto, a presença de pressão elevada no AD é necessária para a ocorrência desse fenômeno. Por isso, a embolia paradoxal geralmente só ocorre quando no ECO existe um abaulamento do septo em direção ao AE (aneurisma de septo interatrial). O ECO COM MICROBOLHAS é um excelente exame para comprovar a possibilidade de embolia paradoxal em portadores de forame oval patente.

Classificação Etiológica de TOAST

Subdivide os infartos cerebrais em 5 tipos.

(1) **ATEROSCLEROSE DE GRANDES ARTÉRIAS:** exames demonstram estenose > 50% ou oclusão de grandes ramos arteriais. A imagem mostra lesões maiores que 1,5cm de diâmetro e outros exames devem excluir fontes potenciais de cardioembolia.

(2) **CARDIOEMBOLISMO**

(3) **OCLUSÃO DE PEQUENAS ARTÉRIAS (INFARTO LACUNAR):** lesões menores que 1,5cm. Ocorrem por degeneração dos pequenos vasos e arteríolas perfurantes.

(4) **INFARTOS POR OUTRAS ETIOLOGIAS:** vasculopatias não ateroscleróticas (Moyamoya, dissecção arterial), desordens hematológicas (anemia falciforme), coagulopatias, vasculites, etc.

(5) **INFARTOS DE ORIGEM INDETERMINADA**

Diagnóstico

DÉFICIT NEUROLÓGICO FOCAL SÚBITO > 15 MINUTOS + NEUROIMAGEM!

A manifestação clínica a gente já conhece... Como é que eu vou tentar o diagnóstico? Não tem muito o que inventar... O que a gente faz aqui é um exame de neuroimagem! O exame mais empregado, até por termos de maior disponibilidade e fácil execução, é a TC de crânio, que deve ser realizada SEM contraste!

Exame inicial para diferenciar?

→ TC de crânio sem contraste

- Objetivo: afastar hemorragia.
  -- AVEh: lesão HIPERdensa
  -- AVEi: normal no início e lesão HIPOdensa em 24-72h

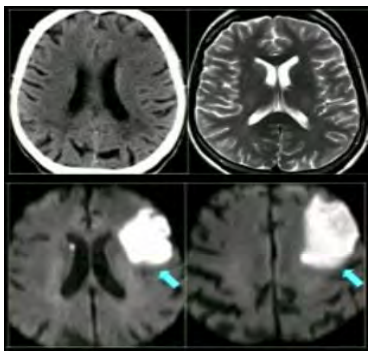
Quais as vantagens da RNM em relação à TC?

- Vantagens no AVEi: melhor para identificar AVE (1) PRECOCE; (2) INFARTOS LACUNARES, TRONCO e (3) de FOSSA POSTERIOR (CEREBELO). Para hemorragia, é equivalente!
- Melhores técnicas: difusão (DWI) e perfusão (PWI)
- A técnica de perfusão pode visualizar as áreas de penumbra!

Qual a importância das áreas de penumbra?

- Representam a área neuronal que são passíveis de reperfusão! São os neurônios que ainda são viáveis...

TC DE CRÂNIO SEM CONTRASTE → PODE ESTAR NORMAL NO INÍCIO → FAZER EM 20 MINUTOS → AFASTAR AVE HEMORRÁGICO → REPETIR COM 24-72H PARA ENCONTRAR ACHADOS ISQUÊMICOS!



CUIDADO! Olha que coisa instigante... Você jura que é um AVC pelo quadro clínico, mas quando realiza a imagem, essa TC vem normal... A TC PODE VIR NORMAL NO INÍCIO! E por que pede então? Porque esse AVE pode ser hemorrágico! E isso é capturado pela TC! A hemorragia aparece desde o seu primeiro segundo... Então, a grande importância da TC é AFASTAR AVE HEMORRÁGICO! Não é procurar isquemia... Ela não aparece no início! É só quando afasto o diagnóstico de AVE hemorrágico que penso em AVE isquêmico. Depois de 24h, mais ou menos, os achados isquêmicos surgem (lesões hipodensas – mais escuras em relação ao parênquima) – então, o correto é REPETIR A NEUROIMAGEM COM 24-72 HORAS.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

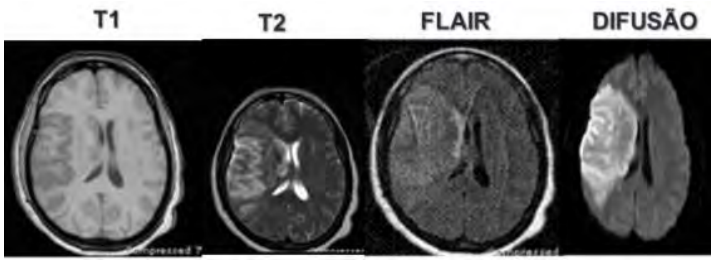
RNM CONVENCIONAL → MESMAS LIMITAÇÕES DA TC → PODE NÃO ENCONTRAR ACHADOS ISQUÊMICOS NO INÍCIO!

E a RNM? TEM A MESMA LIMITAÇÃO DA TC (PODE SER NORMAL NO INÍCIO)! Alguns dizem que é um pouquinho melhor para ver fossa posterior... Mas são praticamente equivalentes! Mas isso vale para a RNM CONVENCIONAL. Nesse caso, nem vale a pena trocar... É mais demorada, menos disponível...

RNM POR DIFUSÃO → IDENTIFICA ÁREAS DE EDEMA CITOTÓXICO → IDENTIFICA ISQUEMIA DE FORMA PRECOCE

RNM POR PERFUSÃO → IDENTIFICA MÍNIMAS ÁREAS COM PROBLEMA DE PERFUSÃO → IDENTIFICA ISQUEMIA DE FORMA PRECOCE

Agora, se por acaso o hospital disponibilizar de uma RNM NÃO CONVENCIONAL (por difusão – identifica áreas de EDEMA CITOTÓXICO, que é a primeira alteração de uma célula que morre, permitindo uma precocidade ao diagnóstico; ou por perfusão – identifica mínimas áreas com problemas de perfusão, que também permite o diagnóstico mais precoce), a história é diferente. Esse tipo de RNM me permite identificar mais precocemente as áreas de penumbra (áreas isquêmicas que ainda não evoluíram para infarto neuronal), que representam os neurônios viáveis! Se eu não agir, essa área evolui para infarto, o que pode piorar a sequela neurológica desse indivíduo! Então, para resumir, RNM por difusão e perfusão identificam lesões de forma mais precoce! Se for RNM não convencional, nem vale a pena fazer (vai a TC mesmo)!

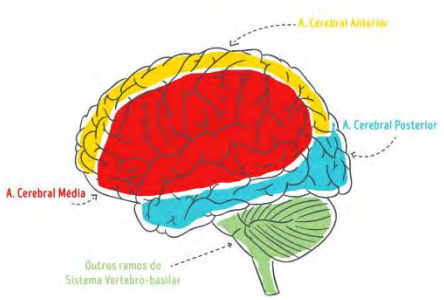


ANGIOTC E ANGIORNM → AVALIAM VASCULATURA EXTRA E INTRACRANIANA COM PRECISÃO → INDICADOS PARA INVESTIGAR ATEROTROMBOSE CAROTÍDEA, VERTEBROBASILAR E INTRACRANIANA caso o duplex-scan e o doppler transcraniano sejam inconclusivos.

Atualmente, a angiografia convencional (invasiva) só está indicada se o paciente for se submeter a um procedimento terapêutico local, como a trombólise intra-arterial. Alguns neurocirurgiões ainda confiam mais neste exame no que os citados acima (não invasivos) para guiar a cirurgia de endarterectomia. No entanto, samebos que o duplex-scan, angioTC ou angioRNM são confiáveis.

Localizando a artéria culpada...

Agora a coisa começa a ficar mais interessante... Em 24-72 horas eu já consigo identificar a isquemia como uma lesão hipodensa na TC convencional. Lá atrás, já sabemos de 3 artérias importantes que irrigam o nosso parênquima cerebral. Na prova, fique atento! Colocam um exame de imagem com as áreas hipodensas e te perguntam qual a artéria acometida! Fique atento também se á a artéria direita ou esquerda (lado contrário da área hipodensa no exame)!



CEREBRAL ANTERIOR
- ✓ Parte MEDIAL

CEREBRAL MÉDIA
- ✓ Parte LATERAL

CEREBRAL POSTERIOR
- ✓ Parte POSTERIOR

Cerebral MÉDIA	Cerebral POSTERIOR	Cerebral ANTERIOR

Repare que na primeira imagem a hipodensidade está numa região mais lateral da cabeça! Quem perfunde a região lateral é a artéria cerebral média! Agora... De que lado? Direita ou esquerda? Lembra! Em neuroimagem eu tenho que imaginar o paciente 'saindo do exame'! É o lado oposto do que estamos vendo! Agora, no meio, a gente observa uma lesão na parte mais posterior da cabeça, que é irrigada pela cerebral posterior (na foto, esquerda). Do outro lado, hipodensidade em região mais anterior e medial, irrigada pela cerebral anterior (na foto, direita).

Tratamento

Abordagem na Fase Aguda (primeiros 3 dias):

1) Estabilização clínica:

→ **Controlar temperatura** (tratar febre; considerar hipotermia nas primeiras 24h → sem consenso)**, sódio (> 130), glicemia (140 – 180), saturação de oxigênio > 94%**

→ **Cabeça no leito:** posição mais confortável, exceto se HIC, risco de aspiração e doença cardiopulmonar (30 graus)

→ **HAS permissiva:**

- Reduzir (15% nas primeiras 24h) apenas se outra emergência hipertensiva (EAP, dissecção de aorta) ou se PA > 220 x 120
- Droga: labetalol ou nicardipina ou clevidipina (escolha), nitroprussiato

2) Terapia antitrombótica:

→ **Trombolítico (rTPA)**

- **ALTEPLASE 0,9MG/KG IV** (10% bolus e restante correr em 1h em veia periférica – dose máxima de 90mg). Tempo porta-agulha ideal de 60 minutos. **Opção:** tenecteplase 0,25mg/kg (máximo: 25mg)
- **ATÉ 4,5 HORAS** do início dos sintomas
- **PA DEVE ESTAR ≤ 185 X 110** e deve ser **MANTIDA EM NÍVEIS < 180 X 105 NAS 24H SEGUINTES.**
- Ausência de contraindicações (sem história de AVEh e TCE/AVE nos últimos 3 meses, etc)

→ **AAS 160-300mg/heparina profilática (TVP)**

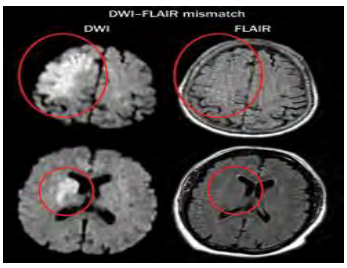
- **SE NÃO FEZ RTPA** (iniciar nas primeiras 24 horas) ou, **CASO TENHA FEITO, SÓ DEPOIS DE 24 HORAS**
- **TERAPIA DUPLA COM CLOPIDOGREL:** se obstrução de grande vaso por 90 dias (depois manter só AAS) ou AVE pequeno (NIHSS < 3), não cardioembólico ou por obstrução de grande vaso intracraniano, por 21 dias (depois só manter AAS).
- Opção a heparina profilática: compressão pneumática intermitente
- **NÃO FAZER HEPARINIZAÇÃO PLENA** (exceção: trombose de A. basilar = "gera a síndrome do encarceramento")

CONTRAINDICAÇÕES DA TROMBÓLISE:

- ✓ Delta T > 4,5 horas
- ✓ TCE significativo, AVEi ou cirurgia intracraniana ou intraespinal nos últimos 3 meses
- ✓ História de hemorragia intracraniana
- ✓ Punção arterial em sítio não compreensível nos últimos 7 dias (incerto)
- ✓ Neoplasia intracraniana intra-axial (na malformação arteriovenosa, o risco não é bem conhecido)
- ✓ Dissecção aórtica conhecida ou suspeita
- ✓ Coagulopatia, plaquetas < 100.000, PTTA > 40s, INR > 1,7 ou TP > 15s.
- ✓ Dose terapêutica de HBPM nas últimas 24h
- ✓ Uso < 48h de inibidores diretos da trombina ou do fator Xa ou com alteração dos testes de coagulação específicos
- ✓ TC de crânio com regiões de hipodensidade extensas (não existem evidências capazes de determinar um valor limítrofe → > 1/3 de um hemisfério?)
- ✓ Endocardite infecciosa
- ✓ Malignidade ou sangramento de TGI nos últimos 21 dias.
- ✓ AVE leve (NIHSS ≤ 5 e déficit não incapacitante)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

E se acordar com o déficit ou houver imprecisão no tempo?



- Deve-se indicar **RM** para avaliação da área de penumbra: trombólise se **RM POR DIFUSÃO - DWI (+) E RM CONVENCIONAL FLAIR (-)**, o que indica que lesão ainda é inicial, que há área de penumbra viável (**MISMATCH DWI-FLAIR**).

E se houver piora durante o uso do trombolítico?

- A suspeita é de **AVE HEMORRÁGICO IATROGÊNICO!**
  - ✓ Se for constatada piora significativa, realizar reposição imediata de CRIOPRECIPITADO e ÁCIDO TRANEXÂMICO, enquanto se aguarda por outro exame de imagem.

- Outra complicação é o angioedema, mas é autolimitado e pode ser tratado com anti-histamínicos e corticoides. Casos mais graves necessitam de IOT.

→ **Endovascular: trombectomia mecânica**

- É **COMPROVADAMENTE EFICAZ PARA AVEI DE CIRCULAÇÃO ANTERIOR;**
- **NÃO SUBSTITUI A TROMBÓLISE VENOSA!**
- **O BENEFÍCIO PARA CIRCULAÇÃO POSTERIOR É INCERTO**, mas pode ser tentada em pacientes com oclusão de artéria basilar, vertebrais ou cerebrais posteriores, desde que em centros especializados.

Até 6 horas do início dos sintomas:

- ✓ Escore mRS (Rankin modificada) pré-AVE 0-1;
- ✓ Idade ≥ 18 anos
- ✓ Oclusão de grande artéria da circulação anterior proximal (carótida interna ou cerebral média segmento M1)
- ✓ NIHSS ≥ 6
- ✓ ASPECTS ≥ 6

Entre 6-24 horas do início dos sintomas

- ✓ Falência ou contraindicação da alteplase venosa;
- ✓ Escore mRS pré AVE 0-1;
- ✓ Infarto envolvendo menos de 1/3 do território de cerebral média;
- ✓ NIHSS > 10
- ✓ Oclusão intracraniana da carótida interna ou cerebral média no segmento M1
- ✓ Dissociação clínica da área do infarto de acordo com a idade:
  - > 80 anos: NIHSS > 10 e volume do infarto < 21ml
  - < 80 anos: NIHSS entre 10 e 19 e volume do infarto < 31ml
  - < 80 anos: NIHSS entre 20 e volume do infarto < 51ml

NIHSS

- **GRADUA O DÉFICIT NEUROLÓGICO NO AVEI**. Pontua de 0 – 42 pontos e **QUANTO MAIOR O NÚMERO, PIOR O DÉFICIT**. Contém 11 itens que podem ser pontuados de 0-4 pontos.
- São eles: **(1) NÍVEL DE CONSCIÊNCIA, ORIENTAÇÃO E RESPOSTA A COMANDOS SIMPLES; (2) OLHAR CONJUGADO; (3) DISTÚRBIO VISUAL; (4) PARALISIA FACIAL; (5) FORÇA MUSCULAR DO BRAÇO; (6) FORÇA MUSCULAR DA PERNA; (7) ATAXIA CEREBELAR DE MEMBRO; (8) SENSIBILIDADE ÁLGICA COM AGULHA; (9) LINGUAGEM (AFASIAS); (10) ARTICULAÇÃO DA PALAVRA (DISARTRIA); (11) HEMINEGLICÊNCIA**.
- Em geral, **os melhores resultados da alteplase são obtidos em pacientes com NIHSS entre 4 e 22**. Se abaixo de 4, o déficit neurológico geralmente é pequeno e não justifica os riscos da terapia trombolítica, enquanto nos acima de 22 o prognóstico é ruim na grande maioria dos casos, usando ou não o trombolítico, embora tenha se verificado pequeno benefício dos pacientes submetidos a trombólise.
- **TAMBÉM É USADO PARA AVALIAR A RESPOSTA AO TROMBOLÍTICO, considerada positiva quando há uma redução de 8 pontos na escala (melhora parcial) ou quando o paciente apresenta NIHSS ≤ 1 (melhora completa).**

Abordagem na Prevenção Secundária:

A abordagem vai depender da causa... Preciso de 3 exames para diferenciar: **ECG**, **ECO** e **duplex-scan de carótidas e vertebrais**. Se inconclusivos, podemos lançar não do doppler transcraniano. Os dois últimos exames ainda podem ser substituídos pela angioRNM ou angioTC.

→ **Embólico (45%)**

"É um evento mais súbito e máximo desde o início"

- Cardioembólico: FA (!), IAM...
- Arterioembólico

Conduta?

- **ANTICOAGULAÇÃO PLENA** (3 meses em paciente pós-IAM de parede anterior e acinesia apical e indefinidamente se FA crônica).
- Alguns autores recomendam a combinação de warfarin + AAS em pacientes que tiveram um novo evento tromboembólico em vigência de terapia com cumarínico.
- **Se extenso/NIHSS > 15:** aguardar 4-14 dias

→ **Trombótico (35%)**

"É um evento mais gradual, que piora ao longo das horas"

- Artérias perfurantes (lacunar, < 2cm)
- Artérias de grande e médio calibre
- Principal fator de risco: HAS

Conduta?

- **AAS, ESTATINA, ANTI-HIPERTENSIVO...**
- **NÃO PRECISA ANTICOAGULAÇÃO CRÔNICA**!
- **ENDARTERECTOMIA** (se estenose entre 70-99% na carótida relacionada ao déficit neurológico – exemplo: déficit a esquerda = carótida direita). Deve ser realizado de preferência dentro de 48h-7 dias após e evento para os pacientes com expectativa de vida > 5 anos. Se homem, também há benefício (apesar de menor) nas estenoses carotídeas entre 50-69% e evento há menos de 2 semanas.
- Mais recentemente, destacou-se a técnica da **ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA COM STENT,** útil para aqueles com risco cirúrgico proibitivo para endarterectomia.

2. ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO

- Toda isquemia cerebral transitória **SEM COMPROVAÇÃO DE INFARTO**
- **NÃO DEVE ATRASAR A CONDUTA** (não precisa esperar exame de imagem para esperar a comprovação da ausência de infarto neuronal)
- É sempre importante investigar a causa do AIT e prevenir um episódio de AVEi: **SEMPRE SOLICITAR ECG, ECO, USG DE CARÓTIDAS E LABORATÓRIO GERAL.**
- **Território carotídeo: hemiparesia + déficit sensorial** (dormência, formigamento ou hipoestesia); **afasia ou heminegligência transitória**. Aqui "o mesmo déficit vai e volta."
- **Território vertebrobasilar: vertigem não rotatória, diplopia, dormência, hemiparesia, paraparesia, disartria, ataxia cerebelar**. Aqui "o déficit muda de episódio para episódio."
- **Amaurose fugaz:** perda súbita unilateral da visão. Mecanismo mais provável é a doença aterotrombótica do sifão carotídeo enviando êmbolos para a artéria oftálmica, que logo se desfazem. Tem um prognóstico melhor que os outros tipos de AIT.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- Risco de AVE: escore A**BCD2** importante a nossa conduta!

ESCORE ABCD2

AGE: idade ≥ 60 anos
BLOOD PRESSURE: PAs ≥ 140 ou Pad ≥ 90
CLÍNICA: distúrbio da fala/paresia ou plegia*
DURAÇÃO: 10-59 minutos/≥ 60 minutos*
DIABETES

(*) Valem 2 pontos

Interpretação?

O risco de AVEi nas 48h subsequentes ao AIT são:
6 ou 7 pontos: alto risco (8,1%)
4 ou 5 pontos: moderado risco (4,1%)
0 a 3 pontos: baixo risco (1%)
SE ESCORE > 3: INTERNAR!

Tratamento: **PROFILAXIA!**

- ✓ **AIT cardioembólico:** anticoagulação.
- ✓ **AIT aterorombótico:** AAS 50-325mg + dipiridamol de liberação lenta; ou clopidogrel 75mg como alternativa.
- ✓ **AIT aterotrombótico carotídeo:** endarterectomia de preferência nas primeiras 2 semanas conforme indicação específica.

3. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

"Ocorre déficit focal SE COMPLICAR"

Epidemiologia

- Mais comum em **MULHERES** na faixa etária de **55 ANOS.**

Fatores de Risco

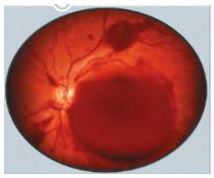
- Tabagismo, alcoolismo, HAS, história familiar, cocaína, síndromes genéticas (Ehler-Danlos, rins policísticos)

Causas:

- **Mais comum: RUPTURA DE ANEURISMA SACULAR** (principalmente artéria COMUNICANTE ANTERIOR > comunicante posterior > bifurcação do tronco da cerebral média)
- **Jovens (10-30 anos): MALFORMAÇÃO AV**

Quadro clínico:

- **GERALMENTE NÃO HÁ DÉFICIT FOCAL!** Só se complicar...
- **CEFALEIA: INTENSA ("PIOR DA VIDA")**, pode ter "sentinela" (cefaleia que ocorre dias-semanas antes da ruptura completa do aneurisma), síncope
- **REBAIXAMENDO DE CONSCIÊNCIA**
- **RIGIDEZ DE NUCA**, dor lombar (após 12-24 horas)
- Crise epiléptica em 10% dos pacientes. Mau prognóstico.
- **Hemorragia sub-hialoide:** representa sangue entre o vítreo e a retina, extravasado da papila óptica. Esse achado é denominado **SÍNDROME DE TERSON** e geralmente indica prognóstico desfavorável. É visto na fundoscopia.



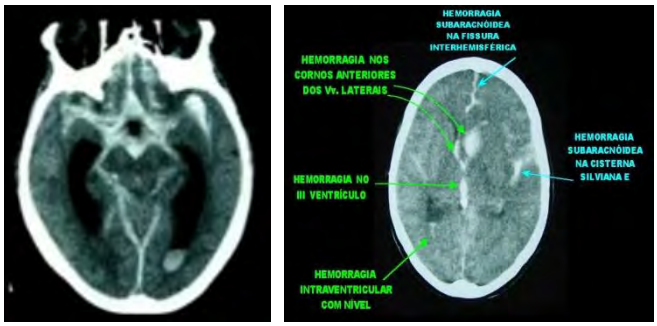
Causas que Já Iniciam com Déficit Focal

- **ROTURA DE ANEURISMA DA COMUNICANTE POSTERIOR:** como o III par passa adjacente a esse aneurisma, o paciente apresenta a chamada **"SÍNDROME DO III PAR",** com ptose, midríase paralítica, estrabismo divergente e diplopia do mesmo lado doo aneurisma roto. **(!!!)**
- **Rotura de aneurisma na comunicante anterior:** pode ocorrer hemiparesia e abulia (mutismo acinético) quando o jato de sangue forma um grande hematoma parenquimatoso no lobo frontal medial.

Diagnóstico

→ **TC DE CRÂNIO SEM CONTRASTE**, seguida por **ARTERIOGRAFIA** para localizar a lesão vascular.

- TC: **ORELHA DO MICKEY**



- **Se TC normal: punção lombar** (se > 1000.000 hemácias, hemácias presentes de forma mantida após coletas sucessivas [até o 4º tubo] ou XANTOCRÔMICO = indicam HSA). O LCR permanece alterado por 1-4 semanas depois do evento.
- **Feito o diagnóstico de HSA**, o paciente deve ser submetido a NEUROIMAGEM para identificar o aneurisma. O padrão-ouro é a ANGIOGRAFIA CONVENCIONAL. A angioTC e a angioRNM são opções razoáveis.

Prognóstico

- A letalidade é de 45% no primeiro mês e 25% no primeiro dia.
- O prognóstico é bastante dependente dos critérios clínicos na admissão, através da escala Hunt-Hess.

Escala de Hunt-Hess

- ✓ **Grau 1:** lúcido, leve cefaleia
- ✓ **Grau 2:** cefaleia, rigidez de nuca
- ✓ **Grau 3:** sonolento
- ✓ **Grau 4:** torpor, déficit focal
- ✓ **Grau 5:** coma

- A quantidade de sangue subaracnoide também é um importante fator prognóstico principalmente por indicar o risco de vasoespasmo. Usamos a escala de Fisher.

Escala de Fisher (TC)

- ✓ **Grau 1:** sem sangue (o diagnóstico foi feito por punção lombar)
- ✓ **Grau 2:** lâmina de sangue fina (< 1mm)
- ✓ **Grau 3:** lâmina de sangue > 1mm
- ✓ **Grau 4:** hemorragia intracerebral/ventricular

Tratamento

→ **UTI, PAI e PIC (ventriculostomia) se RNC + chamar neurocirurgia.**
→ **Analgesia para cefaleia** (corticoide nesse caso é controverso)
→ **Anticonvulsivante profilático: controverso**. Considerar em pacientes de alto risco: história prévia de convulsões, hipertensão intratável, aneurisma de cerebral média, infarto ou hematoma intracerebral.
→ **Anticoagulação contraindicada!**
→ **Se usuários de heparina/warfarina: usar antídotos e reverter**
→ **INTERVENÇÃO PRECOCE!**

- Até 3º dia (ou só após 14d): clipagem cirúrgica ou endovascular (coil)

→ **CONTROLE DA PA:**

- PA sistólica < 160mmHg

→ **NEUROPROTEÇÃO:**

- Nimodipina 60mg 4/4 horas por 21 dias (se o paciente tolerar)

Obs

- A prescrição de **ESTATINA,** para alguns autores**,** sabidamente está relacionada a redução de vasoespasmo, dano cerebral.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Complicações

→ **Ressangramento:**

- Ocorre na **PRIMEIRA SEMANA** (normalmente nas primeiras 24h)
- Prevenção: **INTERVENÇÃO PRECOCE**
- Tratamento: controlar PA (evitar PAs > 160) + antifibrinolíticos (controverso) nas primeiras 72h.

→ **Vasoespasmo:**

- Ocorre de **3-14 dias** (acompanha com doppler transcraniano)
- Manifestado por **DÉFICIT NEUROLÓGICO FLUTUANTE OU PERSISTENTE + POSSIBILIDADE DE ISQUEMIA NA TC (IMAGEM HIPODENSA).**
- Tratamento: **HAS** (evitar hipotensão, manter em torno de 160 x 100), **HEMODILUIÇÃO E NORMOVOLEMIA** com expansão volêmica, se necessário; e uso de noradrenalina. Antigamente se induzia hipervolemia, mas essa conduta tem sido questionada atualmente.
- Alternativa: **injeção de papaverina intra-arterial, angioplastia percutânea ou nitroprussiato intra-tecal**.

→ **Hidrocefalia Hiperbárica:**

- Coágulo bloqueia a drenagem do LCR
- Tratamento: **DERIVAÇÃO VENTRICULAR EXTERNA (AGUDA)** em todo paciente sintomático ou quando a hidrocefalia não reverte em 24 horas. A DVE deve ser trocada a casa 4 dias para evitar infecção.
- A hidrocefalia normobárica (Hakim-Adams) é do tipo não obstrutiva e pode ocorrer como sequela tardia da HSA. Tem a tríade de demência, apraxia de marcha de descontrole esfincteriano. É tratada com DVP.

→ **Hiponatremia:**

"Pode ser causada por 2 mecanismos."
- Hipovolemia por síndrome cerebral perdedora de sal: repor volume
- Normovolemia (SIADH): restrição hídrica/salina 3%

→ **Outras:**

- Convulsões, febre (de origem central), hiperglicemia, anemia e fenômenos tromboembólicos.

4. HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA

"COMEÇA com déficit focal"

Conceitos

- Representa **10% DE TODOS OS AVES** e pela maioria dos hemorrágicos**. LEVA AO ÓBITO GERALMENTE NAS PRIMEIRAS HORAS OU DIAS** em 50% dos casos, contra cerca de 20% de mortalidade no AVEi.

Fatores de Risco

- **HAS** (!), tabagistas, alcoólatras.
- Fator de risco interessante: colesterol total baixo (< 160).

Causas

- **HAS (RUPTURA DE ANEURISMAS DE CHARCOT-BOUCHARD)**
- **ANGIOPATIA AMILOIDE (IDOSOS, ALZHEIMER)**
- Outras: TCE, transformação hemorrágica de AVCi, sangramento tumoral, cocaína, anfetaminas, trombolíticos, ruptura de MAV, aneurisma, etc.

Quadro Clínico

- **CEFALEIA + REBAIXAMENTO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA (SUBAGUDO)**

"Cefaleia com ↓nível da consciência deve nos levar a pensar em HIC!"

- **DÉFICIT NEUROLÓGICO FOCAL**
- **AGRAVAMENTO DA HAS**
- Se hemoventrículo, pode surgir rigidez de nuca.
- Se hemorragia lobar, pode haver convulsões.
- O déficit neurológico focal vai depender da localização da hemorragia! Segue em ordem de frequência:

(1) **PUTÂMEN:** é o principal local de AVEh intraparenquimatoso! Fica ao lado dos gânglios da base. E detalhe: a cápsula interna está logo ao lado do putame! Então, podemos afirmar que há compressão da cápsula interna! Ocorre **hemiplegia fascioobraquiocural contralateral (proporcionada) + desvio do olhar conjugado contrário à hemiplegia + déficit sensitivo leve.**

(2) **TÁLAMO: hemianestesia grave + dormência/formigamento contralaterais** + hemiplegia fasciobraquiocural contralateral (proporcionada) + **desvio do olhar conjugado para o lado da hemiplegia (wrong way eyes)** + pupilas em miose ipsilateral, anisocoria, pouco ou não fotorreagentes + desvio do olhar para baixo e para dentro (olhando para o nariz), desalinhamento vertical (olho do lado da hemorragia para cima).

(3) **CEREBELO:** cefaleia occipital, **vertigem**, **vômitos incoercíveis**, **ataxia de marcha**; pode haver ataxia cerebelar nas provas index ou calcanhar-joelho, desvio do olhar conjugado; não há fraqueza; paciente mais tempo lúcido (só entra em coma pela compressão do TE ou hidrocefalia → atenção se o paciente chegar com cefaleia, vertigem e vômitos no PS!);

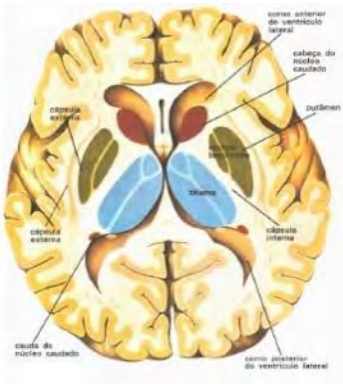
(4) **PONTE: pupilas puntiformes e fotorreagentes** (clássico), coma profundo, tetraplegia, hiperpneia, descerebração, diaforese, perda do reflexo oculomotor e oculovestibular.

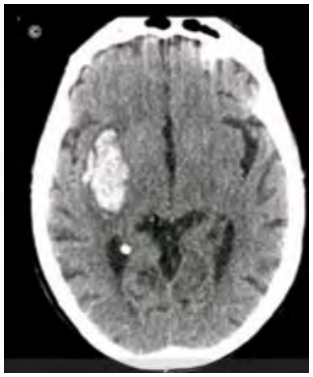
E a HEMORRAGIA LOBAR?

- Os AVEs hemorrágicos acometem as estruturas profundas do encéfalo (citadas acima), mas também podem acometer a região lobar!
- A maioria destes pacientes tem **MAIS DE 70 ANOS**, **NÃO É HIPERTENSA** e tem como base fisiopatológica a **ANGIOPATIA AMILOIDE**, relacionada muitas vezes a **DOENÇA DE ALZHEIMER**. Pode ocorrer em qualquer lobo, sendo **MAIS COMUM O OCCIPITAL.**
- O quadro clássico é de súbita cefaleia, vômitos e crise convulsiva focal com generalização secundária. Muitas vezes existe confusão mental. Ao exame neurológico temos um déficit típico de cada um dos lobos:
  - ✓ **Occipital:** hemianopsia contralateral;
  - ✓ **Parietal:** hemianestesia discreta e astereognosia contralateral, com afasia de condução, apraxia ideomotora e acalculia ou hemineglígência e anosognosia;
  - ✓ **Temporal:** afasia de Wernicke e amnésia anterógrada, delirium;
  - ✓ **Frontal:** hemiparesia contralateral com predomínio braquial.
- Em qualquer uma delas, grandes hematomas podem provocar o coma pelo desvio da linha média ou compressão talamomesencefálica.

Diagnóstico

- TC de crânio sem contraste ou RNM.





Prognóstico

- São importantes: **IDADE, NÍVEL DE CONSCIÊNCIA (ECG), VOLUME DO HEMATOMA, ORIGEM INFRATENTORIAL e presença de HEMOVENTRÍCULO** (ICH score).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ICH Score	Points
GCS score *	
3–4	2
5–12	1
13–15	0
ICH volume **	
≥ 30 cm^3	1
< 30 cm^3	0
IVH ***	
Yes	1
No	0
Infratentorial origin of ICH	
Yes	1
No	0
Age	
≥ 80	1
< 80	0
ICH Total Score	0-6

The ICH Score is a clinical grading scale that allows for risk stratification of patients presenting with ICH. The 5 categories are independent predictors of 30-day mortality. Mortality rises as the ICH Score increases. The use of the ICH Score could improve standardization of treatment protocols and clinical research studies in ICH.

* **GCS** on initial presentation (or after resuscitation)

****ICH volume**, volume on initial CT calculated using ABC/2 method

*** **IVH**, presence of any IVH on initial CT

- Para um mesmo volume de hematoma, a **HEMORRAGIA LOBAR POSSUI MELHOR PROGNÓSTICO QUE A PUTAMINAL E A TALÂMICA**.
- Para os pacientes que sobrevivem e encontram-se lúcidos (geralmente por pequenas hemorragias**), A RECUPERAÇÃO DO DÉFICIT NEUROLÓGICO NO AVEH É MUITO MAIS PROVÁVEL DO QUE NO AVEI**, já que não ocorreu morte neuronal. Entretanto, **A RECUPERAÇÃO É LENTA**, pois o hematoma demora 1-3 meses para ser reabsorvido. Além disso, **O RISCO DE AVEH RECORRENTE É MÍNIMO!**

Tratamento

→ É de **SUPORTE** em UTI! PAI + PIC são necessárias se ECG ≤ 8!

- **CABECEIRA ELEVADA A 30 GRAUS**, desde que o paciente não esteja hipovolêmico.
- **SUSPENDER ANTI-HEMOSTÁTICOS** (AAS, anticoagulantes... Reintroduzir, se muito necessário):
  - ✓ Heparina profilática em 1-4 dias, desde que haja evidência de que o sangramento cessou;
  - ✓ AAS em baixas doses após 1-2 semanas;
  - ✓ Anticoagulação plena em 3-4 semanas. Se o risco for muito alto (idoso com FA e AVCi prévio), antecipar para 1 semana.
- **ANALGESIA, MANITOL E HIPERVENTILAÇÃO.**
- **NATREMIA NA FAIXA NORMAL-ALTA (ATÉ 150).** Soro glicosado pode ser deletério nesses casos.
- Uso profilático de anticonvulsivantes: não é recomendado.
- Controle da PA: **MANTER PAS EM TORNO DE 140MMHG** (preferência por labetalol, nicardipina, esmolol, nitroprussiato).
- Atentar para PIC: **MANTER PPC ENTRE 60-80 OU 50-70**
- Se hidrocefalia hiperbárica (PIC > 20): DVE.
- **CIRURGIA SE HEMATOMA CEREBELAR > 3CM** (única indicação absoluta)
- Considerar drenagem cirúrgica em hematomas lobares e putaminais de volume moderado. Resultados discrepantes em estudos. O paciente ideal para o procedimento é o com ECG > 4, com hematoma de pelo menos 30ml e superfície > 1cm.
- Se herniar... Dificilmente fica vivo! Idealmente tratar antes de acontecer!

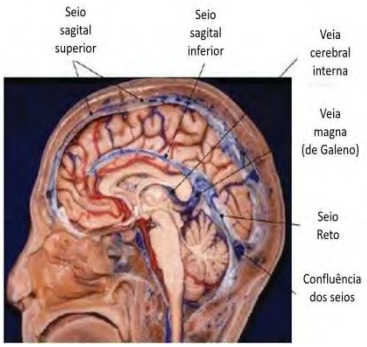
E SE O PACIENTE FOR ANTICOAGULADO? REVERTER!

- ✓ **VARFARINA:** com complexo protrombínico e vitamina K IV. Se não tiver complexo protrombínico: pode fazer plasma fresco congelado
- ✓ **HEPARINA:** protamina (atualmente sabe-se que a protamina é útil para HNF E HBPM, apesar de permanecer + eficaz para HNF)
- ✓ **DABIGATRANA:** idarucizumabe
- ✓ **RIVAROXABANA:** andexanet alfa (não tem no Brasil)
- ✓ Se ingestão recente: pode ser feito carvão ativado

5. TROMBOSE VENOSA CEREBRAL

Conceitos

- Pode ser causada por **TROMBOSE DE SEIOS DURAIS OU VEIAS CEREBRAIS**. É de **DIFÍCIL DIAGNÓSTICO** e a maioria é descoberta entre 2-30 dias do evento (dentro do chamado intervalo subagudo). Apresenta a vantagem de **GERAR MENOR SEQUELA CEREBRAL** quando comparada com outras formas de AVE.
- Os seios durais são canais venosos situados entre os dois folhetos da dura-máter. Recebem o sangue das veias cerebrais e drenam para as veias jugulares internas. O próprio líquor também é drenado para os seios durais.



Epidemiologia

- Representa 0,5 – 1% dos AVEs, sendo mais comum em mulheres (3:1). Muito associado a **PUERPÉRIO, GRAVIDEZ E ACO**. Idade média de 37 anos. **MULHER JOVEM!**

Fatores de Risco

- **Doenças inflamatórias** (LES, Behçet, Wegener, Sarcoidose...)
- Neoplasias, TCE, fístula dural, punção liquórica, infecções (principalmente dentárias, ouvido médio e mastoide);
- **ESTADO PÓS-TROMBÓTICO**: deficiência de proteína C e S, deficiência de antitrombina, mutação do fator V de Leiden, mutação 20210 GA do gene da protrombina, SAF, síndromes mieloproliferativas, síndrome nefrótica, etc.

Patogênese

- A obstrução do sistema venoso causa diretamente aumento da pressão venosa intracraniana, o que acarreta na dificuldade de saída de sangue do crânio, diminuição da absorção liquórica e consequente aumento da PIC, além de redução da perfusão cerebral (queda do metabolismo e edema citotóxico), ruptura venular e capilar (hemorragia) e ruptura da BHE (edema vasogênico).

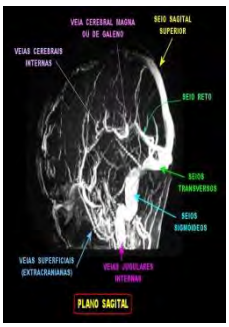
Clínica

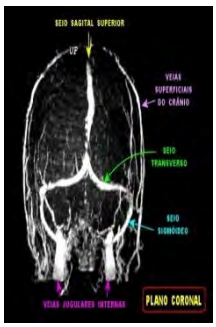
- **CEFALEIA:** manifestação mais comum (90%). Dura semanas, mas pode ser forte e súbita, lembrando HSA. Pode confundir com enxaqueca, retardando o diagnóstico. Em 25% dos casos é a única manifestação.
- **EDEMA DE PAPILA**: pelo aumento da PIC.
- **CRISE EPILÉPTICA:** relativamente comum (40%). Qualquer tipo de crise. Inclusive, é a doença cerebrovascular mais associada a crises epilépticas.
- **ALTERAÇÃO DA CONSCIÊNCIA:** indica mau prognóstico.
- **SINAL FOCAL:** pode surgir devido à lesão parenquimatosa isquêmica ou hemorrágica consequente a TVC. Os déficits mais frequentes são MOTORES (principal) e de LINGUAGEM (AFASIA). As síndromes neurológicas associadas a TVC são:
  - ✓ **SÍNDROME FOCAL:** déficit focal ou crise epiléptica focal com cefaleia e RNC.
  - ✓ **OFTALMOPLEGIA DOLOROSA:** comprometimento de III (oculomotor), IV (troclear) e VI (abducente) com proptose ocular. Clássico na trombose do seio cavernoso.
  - ✓ **HIC ISOLADA:** cefaleia, náuseas/vômitos, déficit visual transitório, papiledema, paresia do VI par, sem sinais focais. Mais comum em pacientes que se apresentam na fase crônica. Vista em 40% dos casos. Evolução favorável.
  - ✓ **ENCEFALOPATIA SUBAGUDA:** imita encefalite ou alteração metabólica. É caracterizado por RNC e alteração cognitiva. Normalmente sem sinais focais e sintomas de HIC. Indica quadros graves.

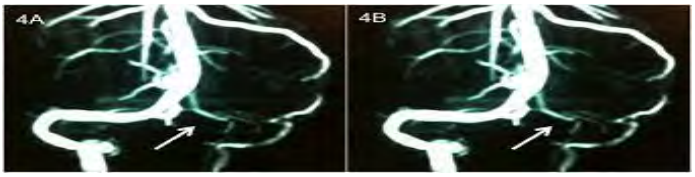
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Diagnóstico

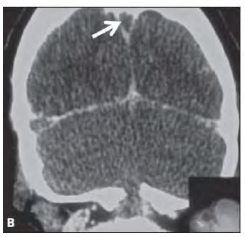
- Pesquisa de estados pós-trombóticos + neuroimagem.
- O exame de escolha é a **RESSONÂNCIA DE CRÂNIO** complementada pela **VENOGRAFIA** (também pela ressonância). Na ausência, pedir **TC** com venografia (acaba sendo mais usada por questões de disponibilidade). O achado clássico é a **AUSÊNCIA DE FLUXO VENOSO** com a visualização do **TROMBO DENTRO DA VEIA.**

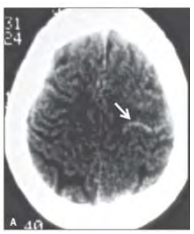






- **EM APROXIMADAMENTE 30% DOS CASOS A TC É NORMAL**, com achados apenas inespecíficos (edema, sangramento, etc). Entretanto, em outros 30% dos casos, temos sinais específicos, como:
  - ✓ **SINAL DO TRIÂNGULO DENSO:** visto na TC sem contraste. Representa o seio sagital superior trombosado. Raro.
  - ✓ **SINAL DO DELTA VAZIO:** visto na TC com contraste. É a falha de enchimento na região da confluência dos seios (encontro dos seios sagital superior, reto e occipital e pelo início dos seios transversos esquerdo e direito) que aparece como imagem negativa após injeção de contraste. Ou seja, um triângulo branco nas arestas com o centro preto. Visto entre 15-35% dos casos.
  - ✓ **SINAL DA CORDA:** visto na TC com contraste. É a trombose das veias corticais. Sinal raro.





Tratamento

- Suporte neurológico + **ANTICOAGULAÇÃO PLENA POR 2-3 MESES** (de forma geral, mas depende da etiologia) com **INR ALVO ENTRE 2-3.**
- O grande problema é o sangramento, mas mesmo o paciente com infarto venoso hemorrágico secundário a TVC deve receber a anticoagulação. Importantes estudos já comprovaram isso.
- **TRATAMENTO ENDOVASCULAR:** não há estudos comprovando benefício. Considerar se déficit progressivo mesmo com anticoagulação.
- **ANTIEPILÉPTICO:** para os casos de crise epiléptica ou aqueles com lesões focais supratentoriais (ex: infarto e edema).

Prognóstico

- Bom! **A maioria dos casos evolui bem.** Mortalidade entre 6-15%. Pioram o prognóstico: RNC, presença concomitante de TVP, hemorragia intracerebral e lesões de fossa posterior.

6. ANATOSEMIOLOGIA NEUROLOG. NA DÇ CEREBROVASCULAR

Vamos discutir 4 conceitos introdutórios: (1) Sistema motor; (2) Sistema sensitivo; (3) Córtex e (4) Vascularização cerebral.

(1) SISTEMA MOTOR

- 1º NEURÔNIO → CÓRTEX MOTOR

- 2º NEURÔNIO → MEDULA ESPINHAL

Quantos neurônios motores minimamente são recrutados para realizarmos um arco de movimento voluntário? Apenas 2! Olha que simplicidade: o primeiro tem seu corpo celular no CÓRTEX MOTOR (é o neurônio que vai dar a ordem consciente daquele movimento), que emite um axônio que desce pelo tronco cerebral, cruzando a medula pelo lado oposto, fazendo uma sinapse com o segundo neurônio motor (o que está de azul é fibra motora), cujo corpo celular está ainda na MEDULA ESPINHAL! O núcleo desse segundo neurônio ainda está na medula espinhal! E esse segundo neurônio, por sua vez, emite seu axônio até o músculo estriado esquelético, que realiza o movimento. Qualquer lesão em um desses neurônios gera movimento prejudicado.

→ SE AUSÊNCIA PARCIAL DE FORÇA MUSCULAR: PARESIA

Se a deficiência motora for apenas uma redução de força muscular, eu chamo isso paresia! O cara tem alguma força presente, mas ela é reduzida...

→ SE AUSÊNCIA TOTAL DE FORÇA MUSCULAR: PLEGIA

Se houver ausência completa de força muscular, eu chamo de plegia! É uma paralisia absoluta daquela região, daquele membro!

Para o adequado funcionamento desse sistema, precisamos da interligação adequada entre:

SISTEMA PIRAMIDAL: CORRESPONDE AO 1º NEURÔNIO.

Sistema piramidal é sinônimo daquele primeiro neurônio motor! Quando a pessoa tem esse neurônio lesado, a gente diz que ela tem uma síndrome piramidal!

MEDULA ESPINHAL: TEM IMPORTÂNCIA, POIS TEM O AXÔNIO DO 1º E O CORPO CELULAR DO 2º.

A medula espinhal é muito importante para as funções motoras porque possui o axônio do primeiro neurônio e o corpo celular do segundo! Tem parte do primeiro e segundo neurônios motores!

SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL: É RESPONSÁVEL PELOS AUTOMATISMOS (MOVIMENTOS CONSCIENTES, MAS QUE SÃO TÃO NATURAIS QUE SE TORNAM AUTOMÁTICOS, COMO O ATO DE DIRIGIR).

É o sistema responsável pelos automatismos de movimento. O que é isso? São movimentos conscientes, mas que são tão naturais que acabaram virando automáticos... Você faz sem sequer pensar que está executando a ação, como o ato de dirigir.

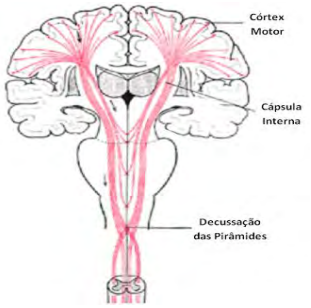
CEREBELO: RESPONSÁVEL PELOS AJUSTES FINOS DE UM ARCO-MOVIMENTO.

O cerebelo faz os ajustes finos de um arco de movimento! Quando você vai pegar uma garrafa d'água, você usa basicamente o primeiro e o segundo neurônios motores. O primeiro neurônio para dar a ordem do movimento, e o segundo neurônio para executa-lo. Agora... Se eu não tiver o cerebelo para ajudar a executar esse movimento, ele vai sair de forma grosseira, com uma distância mal calculada entre o que você pensa e onde realmente a garrafa de água está...

Alguns detalhes do 1º neurônio...

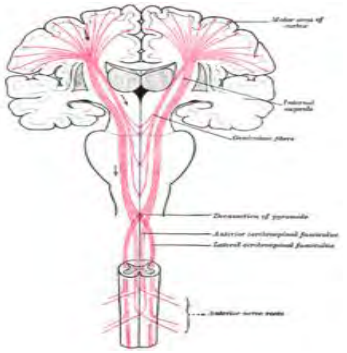
CÁPSULA INTERNA → REUNIÃO DE TODOS OS 1º NEURÔNIOS MOTORES!

Repara só... Esses primeiros neurônios motores passam todos reunidos, um do lado do outro, através de uma diminuta estrutura cerebral chama de CÁPSULA INTERNA! Olha a importância dela para a nossa motricidade... É a estrutura responsável por agrupar os prolongamentos de TODOS os primeiros neurônios de um hemisfério cerebral. Em termos de tamanho, ela é pequena, mas em termos de importância, ela é grandiosa! Se lesarmos essa estrutura, TODOS os primeiros neurônios estarão automaticamente lesados!



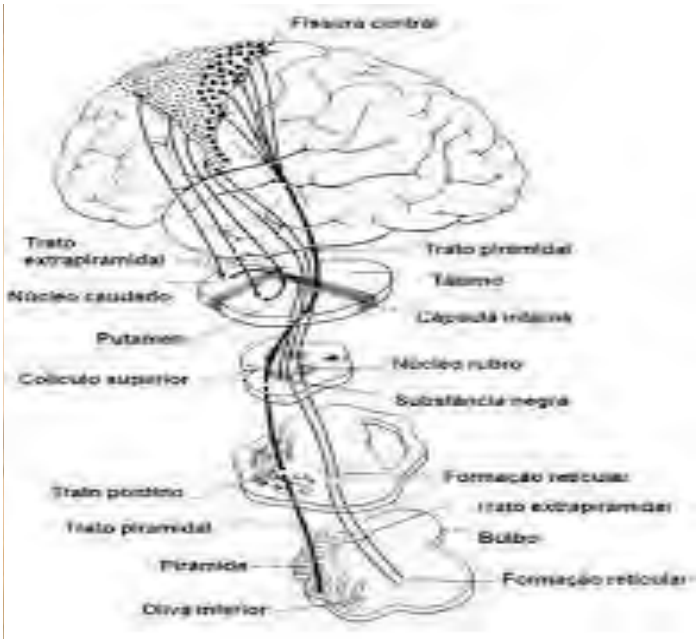
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

DEPOIS DA CÁPSULA INTERNA → TODOS OS 1º NEURÔNIOS SE REUNEM EM UM ÚNICO FEIXE PIRAMIDAL → CRUZAM NA PORÇÃO FINAL DO TE ANTES DA MEDULA!



Repara que depois que os prolongamentos desses primeiros neurônios passam pela cápsula interna, se agrupam formando um ÚNICO feixe: o FEIXE PIRAMIDAL (até porque 1º neurônio é sinônimo de sistema piramidal). Esse feixe, por sua vez, vai descer... Vai descer até chegar a medula lá embaixo, porque tem que fazer sinapse com o segundo neurônio que está lá na medula... Só que antes de chegar até a medula, esse feixe piramidal atravessa o TRONCO ENCEFÁLICO, dividido, de cima para baixo, em MESENCÉFALO (parte que parece um 'coração ao contrário'), PONTE (está no meio e 'quem liga alguma coisa é a ponte') e BULBO (porção mais inferior do tronco cerebral). E aqui acontece uma coisa muito importante... Quando esse feixe piramidal único chega na porção final do TE, as fibras CRUZAM PARA OUTRO LADO, descendo pela medula no lado oposto que esse feixe piramidal tinha surgido (motivo pelo qual uma lesão em córtex motor direito gera manifestações à esquerda)!

A lesão de 1º neurônio pode ocorrer em qualquer local do seu trajeto! Desde o córtex motor, cápsula interna, tronco encefálico, medula... Qualquer local! Agora, pensa só...



→ SE LESÃO EM CÓRTEX CEREBRAL/TRONCO ENCEFÁLICO = CLÍNICA CONTRALATERAL

→ SE LESÃO EM MEDULA = CLÍNICA IPSILATERAL

Se a lesão em um primeiro neurônio motor ocorrer antes desse cruzamento (ex: AVE no córtex motor, AVE que pegou a cápsula interna, alguma porção do tronco encefálico), obviamente a sintomatologia (motora, de fraqueza muscular) vai se expressar no LADO CONTRALATERAL (lesão em córtex, tronco)! Agora, se por acaso, a lesão ocorrer após o ponto de cruzamento (como lesão em medula espinhal), a clínica será no LADO IPSILATERAL (lesão em medula)!

E qual a clínica gerada pela lesão de 1º neurônio? Chamamos de **SÍNDROME PIRAMIDAL**. É caracterizada por:

→ PARESIA/PLEGIA ESPÁSTICA

Haverá um déficit motor chamado de paresia, se houver redução de força, ou plegia se houver ausência completa dessa força. Antes da lesão, como funcionava? O 1º neurônio dava a ordem para o movimento e o 2º a executava! Quando o 1º sofre uma lesão, o segundo neurônio fica órfão! Fica sem o 1º neurônio para dar a ordem do movimento... Ele tenta sozinho, de forma frustrante, pois não tem ninguém para coordená-lo, realizar o arco de movimento! Ele tenta, de forma independente, realizar a contração. E é claro que essa contração não sai perfeita... Surge a paresia/plegia espástica! O músculo fica contraído o tempo todo... É um comportamento típico de pacientes com sequela de AVC, por exemplo. A espasticidade, a contração muscular mantida se torna bem característica.

ATENÇÃO!

Numa fase AGUDA (primeiros 3-4 dias do AVE), pode haver FLACIDEZ e, HIPORREFLEXIA e HIPOTROFIA MUSCULAR!

→ HIPERREFLEXIA

O mesmo vale para os reflexos, que ficam mais exacerbados. Se você testar os reflexos de um paciente com sequela de AVE, para realizar o arco reflexo, você usa basicamente um neurônio sensitivo (azul), que sente o martelinho no teu joelho e faz uma sinapse na medula (repare que não há consciência no movimento/não há participação de 1º neurônio) com o 2º neurônio, que executa o movimento do arco reflexo. O problema é que quando eu tenho uma lesão no 1º neurônio motor.

→ SINAL DE BABINSKI (REFLEXO CUTÂNEOPLANTAR EM EXTENSÃO) + ABOLIÇÃO DO REFLEXO CUTÂNEO-ABDOMINAL + SINAL DE HOFFMAN

Além disso, esse segundo neurônio, que faz um monte de "cagada" pois está independente, além de alterar a intensidade de alguns reflexos, também pode alterar a resposta de alguns dele. Um desses é o sinal de Babinski, com reflexo cutâneo plantar em EXTENSÃO. O normal, a partir dos 2 anos, seria a flexão. O **sinal de Hoffmann** e o estudo do **reflexo de Hoffmann** são técnicas utilizadas para avaliar a presença ou ausência de problemas em circuitos neuronais da medula espinhal. O sinal de Hoffmann pode ser obtido com o pinçamento da falange distal do dedo médio, exercendo pressão sobre a unha; uma resposta positiva é observada com a flexão da falange distal do polegar.

E a clínica gerada pela lesão de segundo neurônio? Chamamos de **SÍNDROME DO 2º NEURÔNIO MOTOR**. Não tem nenhum nome especial mesmo...

→ PARESIA/PLEGIA FLÁCIDA

Seja em lesão de primeiro ou segundo neurônio motor, vai haver déficit motor, seja com paresia ou plegia... Agora, olha a diferença! Não tem mais o neurônio que inervava, que chegava no músculo! E como não tem mais estimulação neuronal nesse músculo, ele fica solto, fica "paradão"... A plegia não vai ser espástica! Pelo contrário! Vai ser flácida... Não há estímulo!

→ ATROFIA MUSCULAR + MIOFASCICULAÇÕES

Sem estímulo, o músculo pode atrofiar... E agora, o músculo, órfão, sozinho, tenta, de forma frustrada, se contrair – surgem as miofasciculações.

→ HIPORREFLEXIA OU ARREFLEXIA

O mesmo vale para os reflexos, que se tornam fracos por não haver a inervação deste neurônio. Lembre que para o adequado funcionamento do arco reflexo, a gente precisa do neurônio sensitivo (o que sente o martelinho) e do 2º neurônio motor que está na medula e executa o movimento. Nessa caso, há lesão justamente desse neurônio que executa o reflexo...

(2) SISTEMA SENSITIVO

→ O ESTÍMULO PARTE DA PERIFERIA PARA O CENTRO = DIREÇÃO ASCENDENTE!

Existem algumas diferenças com o sistema motor... Naturalmente, a direção do impulso elétrico do sistema sensitivo é ascendente (vai da periferia para o córtex), diferente do sistema motor, que é descendente (vai do córtex para e periferia).

→ 3 NEURÔNIOS SENSITIVOS (PERIFERIA, MEDULA E CÓRTEX) → CRUZAM AINDA NA MEDULA ESPINHAL!

Outra diferença diz respeito ao número de neurônios: aqui há 3 neurônios sensitivos! No sistema motor, eu usava minimamente 2 neurônios... Aqui, o primeiro neurônio sensitivo vem da periferia e emite axônios que encontram o segundo neurônio na medula. Esse segundo neurônio, olha que importante, ainda na medula JÁ CRUZA PARA O OUTRO LADO! E aí essa informação sensitiva já vai subir cruzada! Já vai chegar no lado oposto do córtex sensitivo... O cruzamento das fibras sensitivas ocorre 'lá embaixo', a nível medular! Então esse segundo neurônio sensitivo vai subir pelo lado oposto da medula e vai chegar até o TÁLAMO para fazer sinapse com o terceiro e último neurônio sensitivo! Olha a importância que o tálamo tem para a nossa sensibilidade... É nele que acontecem TODAS AS SINAPSES entre segundo e terceiro neurônios sensitivos. É uma importância semelhante à da cápsula interna no sistema motor! Uma lesão talâmica gera uma clínica intensa, com deficiência sensitiva violenta; esse terceiro neurônio, localizado no tálamo, vai até o córtex sensitivo, onde haverá a interpretação da sensação.

Resumindo...

O CÓRTEX MOTOR E SENSITIVO DE UM LADO SÃO OS RESPONSÁVEIS POR COMANDAR OS LADOS CONTRALATERAIS DO CORPO!

Repare... O córtex sensitivo do lado direito da minha cabeça percebe as sensações do lado esquerdo do corpo, porque há um cruzamento das fibras já na medula ('já sobe cruzado'). O mesmo vale para o córtex motor, que cruza os feixes do primeiro neurônio antes de entrar na medula!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(3) CÓRTEX

As funções do córtex são divididas por áreas... Não é bagunça! Só pra entender... Se a gente: quando a gente diz 'córtex frontal', estamos nos referindo ao 'córtex do lobo frontal'! É uma estrutura mais periférica do lobo! Vamos ver agora as principais funções de cada uma dessas regiões corticais!

FRONTAL

→ **ÁREA DE BROCAR** (ou área motora da linguagem ou área de execução da linguagem) → lesões nessa estrutura levam à **afasia motora** (ou afasia de brocar). A pessoa com afasia motora não consegue mais articular palavras! Ela até consegue entender o que falam pra ela... Se você der uma ordem pra ela, ela executa. Agora... Se você apontar para uma caneta e perguntar o que é, ela não vai conseguir articular as palavras para responder... Não consegue falar direito! E olha só... Áreas de linguagem não existem em dois hemisférios! Não há uma duplicação de área de linguagem... Só existe no hemisfério dominante! Essa área só está presente no nosso HEMISFÉRIO DOMINANTE (geralmente no lado ESQUERDO, seja a pessoa direita ou esquerda).

→ **OLHAR CONJUGADO:** o centro direito comanda o olhar conjugado para a esquerda e vice-versa. Então, o olhar conjugado vai desviar para o lado da lesão!

→ **CÓRTEX MOTOR** → é onde nasce o **1º neurônio motor**! A importância já foi explicada acima. O que tem que saber nesse momento como conceito neurológico é que, óbvio, os neurônios responsáveis por movimentar uma determinada parte do teu corpo não ficam espalhados um em cada canto. Eles ficam agrupados em um cantinho do córtex motor... Apesar de o córtex motor participar dos movimentos de perna, corpo, braço, mão e face, o que eu tenho que guardar nesse início da aula é que os neurônios responsáveis pelos movimentos da minha perna, do meu membro inferior, são mais mediais quando em comparação com os neurônios que mexem nas demais regiões do meu corpo... É isso que você tem que saber! Os neurônios que mexem a perna ficam 'mais no meio', mais mediais, mais para dentro, do córtex motor! Isso é o que a gente tem de mais importante do córtex frontal... Vamos trocar de córtex.

PARIETAL

→ **CÓRTEX SENSITIVO** → Esse córtex rosa é o córtex parietal... A única coisa que eu tenho que guardar sobre esse córtex é que é nele que fica o nosso córtex sensitivo! É para onde convergem os terceiros neurônios sensitivos para que haja consciência das sensações! O que também tem que saber aqui? Não é bagunça... Existem grupos de neurônios para mexer as mãos, grupos de neurônios para mexer braço, mão, face... Agora, o mais importante aqui é a mesma coisa que eu já guardei sobre o córtex motor! Os neurônios responsáveis pelas sensações da PERNA estão no lado mais MEDIAL do córtex, em comparação com os neurônios que comandam as demais partes do corpo!

TEMPORAL

→ **ÁREA DE WERNICKE** → Só tem uma coisa importante pra gente... No córtex temporal, existe uma outra área da nossa linguagem. É a área de Wernicke! É a área SENSITIVA da linguagem (ou área de interpretação, entendimento ou percepção). Lesões nessa área geram a **afasia de Wernicke** (ou afasia sensitiva). A pessoa fala as palavras, mas não entende o que as pessoas falam para ela e nem o que ela fala. Fala, mas fala palavras desconexas. E lembrando... Isso aqui é área de linguagem e área de linguagem não existe em dois hemisférios. Também só está presente no HEMISFÉRIO DOMINANTE (geralmente o lado esquerdo).

→ **MEMÓRIA, AUDIÇÃO e MÚSICA.**

OCCIPITAL

→ **CÓRTEX VISUAL** → responsável pela consciência daquilo que estamos enxergando

Não esqueça!

Os neurônios responsáveis pelos membros inferiores são de localização MAIS MEDIAL! = 'A PERNA É MEDIAL'

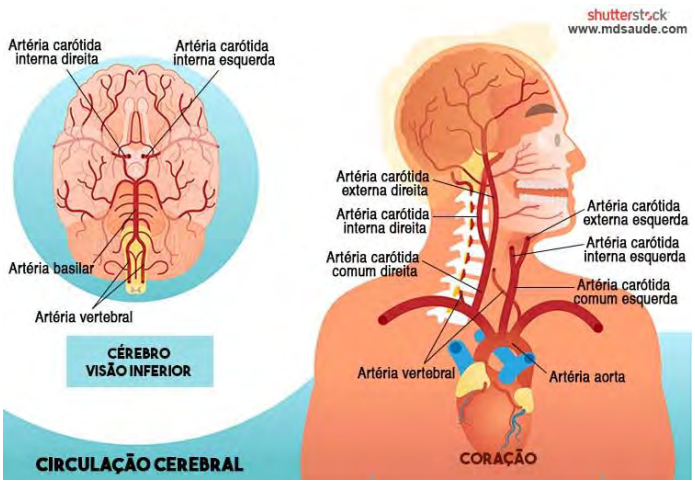
TRONCO e CEREBELO

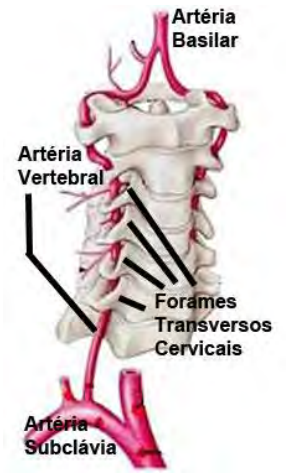
→ **PARES CRANIANOS:** diplopia, disfagia, vertigem...

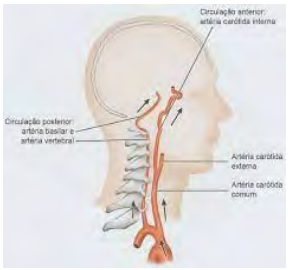
→ **COORDENAÇÃO:** ataxia

(4) VASCULARIZAÇÃO

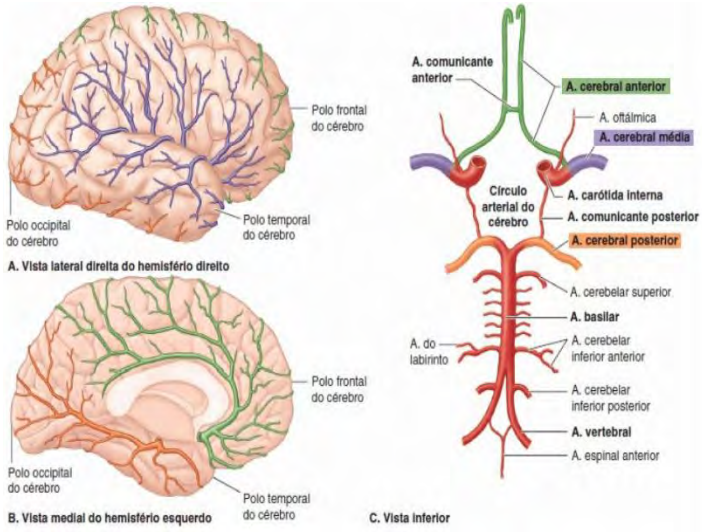
É uma parte muito importante, principalmente pra gente entender depois a parte de AVE! Para fazer essa vascularização cerebral, nós lançamos mão de 2 sistemas que até parecem ser independentes num primeiro momento, mas que são totalmente interligados.







Repare que a artéria subclávia emite uma artéria vertebral (uma de cada lado). As artérias vertebrais vão subindo, entram no crânio através do forame magno e se unem para gerar uma única artéria basilar. Também temos a circulação anterior ou carotídea, que começa 'ali embaixo', na artéria carótida comum, que se bifurca em carótida externa e interna. A carótida externa vai irrigar uma porção mais extracraniana (não participa de irrigação de parênquima cerebral). A carótida interna, por sua vez, entra no crânio e participa ativamente da perfusão de parênquima cerebral! E olha que evento mágico... A princípio, essas circulações até pareciam ser independentes, sem relação uma com a outra (uma sobe pela frente e outra sobe por trás). Mas, repare... Ali em cima ocorre um encontro mágico, um encontro de anastomoses! E esse encontro vascular é muito importante! É possível, por exemplo, que se uma circulação comece a ficar deficiente, como nesse ponto há contato vascular, pode ser que a outra circulação consiga suprir as necessidades dessa circulação que ficou um pouco mais deficiente! Esse ponto é tão importante que agora eu quero te mostrar detalhes desse ponto de anastomose vascular!



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Ali embaixo, duas artérias vertebrais que se unem para formar uma única artéria basilar, lembra? No final das contas, essa única artéria basilar vai dar origem a duas artérias cerebrais posteriores, que participam da irrigação da porção mais posterior da minha cabeça. São duas cerebrais posteriores, uma de cada lado. Agora... Lembra que lá na circulação anterior nós temos originada a carótida interna (que entrou no crânio para participar ativamente da perfusão cerebral)? Pois é... O que ela faz ali dentro? Essa carótida interna vai caminhando para o lado até sofrer uma bifurcação: dá origem à cerebral anterior (que caminha em direção anterior e medial da minha cabeça) e à cerebral média (que vai caminhando lateralmente). Ambas nos dois lados! É assim que vai funcionar...

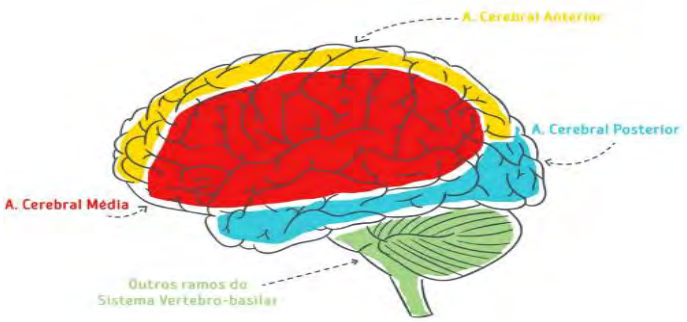
Para fechar esse 'ponto mágico vascular', repare naquelas artérias pequenininhas destacadas em amarelo. São artérias que na verdade não estão perfundindo nada! Elas estão apenas comunicando a circulação anterior com a circulação posterior! São as artérias comunicantes. Repare que a comunicante posterior está presente nos dois lados... São duas! A comunicante anterior, por sua vez, é somente uma! Esse é o famoso polígono de Willis!

CIRCULAÇÃO ANTERIOR (CAROTÍDEA) = tem esse nome porque ascende para uma região anterior do pescoço, ascende por artérias carótidas = carótida comum → carótida externa e carótida interna (entra no crânio) → cerebrais anteriores e cerebrais médias

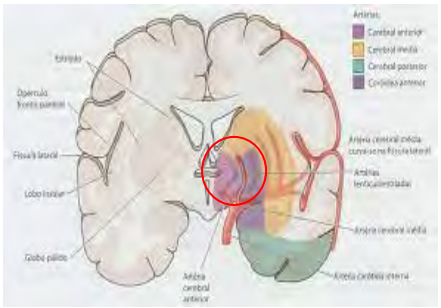
CIRCULAÇÃO POSTERIOR (VÉRTEBRO-BASILAR) = ascende por uma região posterior do pescoço, pelas artérias vertebrais e artéria basilar = subclávia → vertebrais → basilar → cerebrais posteriores

A essa estrutura de vascularização chamamos de **POLÍGONO DE WILLIS**!

- **2 CEREBRAIS ANTERIORES → PERFUNDEM REGIÕES MAIS ANTERIORES E MEDIAIS.**
- **2 CEREBRAIS MÉDIAS → PERFUNDEM ÁREAS MAIS LATERAIS.**
- **2 CEREBRAIS POSTERIORES → PERFUNDEM ÁREAS MAIS POSTERIORES.**
- **2 COMUNICANTES POSTERIORES**
- **1 COMUNICANTE ANTERIOR**



CEREBRAL MÉDIA → RAMOS PERFURANTES → ARTÉRIAS LENTICULO-ESTRIADAS → CÁPSULA INTERNA!



Para fechar... À medida que a cerebral média vai caminhando lateralmente, ela começa a emitir alguns ramos chamados de RAMOS PERFURANTES, que perfundem áreas mais profundas do parênquima cerebral (por isso o nome). São várias, mas as mais importantes são as artérias LENTICULO-ESTRIADAS, responsáveis por irrigar a CÁPSULA INTERNA! São artérias pequenininhas, miúdas... Um AVE de artéria lenticulo-estriada vai ser um AVE pequeno, porque a artéria é pequena, mas é gigantesco no aspecto clínico!

Identificando a artéria culpada...

→ **Cerebral anterior:**
- Motricidade e sensibilidade de pé/perna (anterior)
- Comportamento e vontade

→ **Cerebral média:**
- Motricidade e sensibilidade: face-braço (pode poupar perna)
- Área do olhar conjugado
- Área de broca/Wernicke

→ **Cerebral posterior:**
- Visão

→ **Circulação vertebrobasilar:**
- Pares cranianos
- Coordenação

Resumindo tudo em 2 passos...

(1) ACHAR O LADO DA LESÃO (PLEGIA OU OLHAR CONJUGADO)
- Plegia: é cruzada (contralateral à lesão)
- Desvio do olhar: é para o lado da lesão

(2) ACHAR O VASO CULPADO (AVALIAR A SÍNDROME)
- Motor + sensitivo FACE-BRAÇO/afasia/desvio do olhar: **CEREBRAL MÉDIA**
- Motor + sensitivo PÉ-PERNA/abulia (falta de vontade): **CEREBRAL ANTERIOR**
- Motor COMPLETO (face-braço-perna): **CÁPSULA INTERNA (LENTICULO-ESTRIADAS)**
- Diplopia, disfagia, ataxia (tronco/cerebelo): **VÉRTEBRO-BASILAR**
- Déficit visual/memória: **CEREBRAL POSTERIOR**
  - ✓ **Se amaurose unilateral:** lesão de retina e nervo óptico
  - ✓ **Se hemianopsia:** lesão de quiasma óptico

Refinando...

Artéria Cerebral Média

Ramo Superior (+ comum)

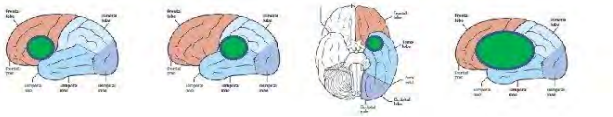
Irriga uma grande porção frontoparietal, na qual se localizam o giro pré-central (córtex motor piramidal), o giro pós-central (córtex sensorial primário), áreas frontais pré-motoras, o centro voluntário do olhar conjugado e, somente no hemisfério esquerdo (dominante), a área de Broca.

AQUI HÁ DÉFICIT MOTOR EVIDENTE!

- **DÉFICIT MOTOR E SENSITIVO CONTRALATERAL**. O pé é poupado.
- **PARALISIA FACIAL PIRAMIDAL DO TIPO CENTRAL**: contralateral à lesão, ou seja, do mesmo lado da hemiplegia. Ocorre desvio da comissura labial para o lado oposto e a hemiface superior é poupada (consegue fechar o olho e franzir a testa).
- **DISARTRIA PIRAMIDAL LEVE E LÍNGUA DESVIADA PARA O LADO DA HEMIPLEGIA**.
- **DESVIO DO OLHAR CONJUGADO PARA O LADO DA LESÃO** e contrária à hemiplegia.
- **Afasia MOTORA de Broca**. Perda a fluência na fala, mas entende tudo que falam com ele.
- **APRAXIA DO MEMBRO SUPERIOR CONTRALATERAL**.

Síndrome da Artéria Cerebral Média

Localização	Manifestação Clínica
Tronco Anterior/Superior	E: Afasia motora, déficit motor desproporcionado, desvio do olhar E D: Déficit motor desproporcionado, desvio do olhar D
Tronco Posterior/Inferior	E: Afasia sensitiva, déficit motor desproporcionado, déficit sensitivo D: Heminegligência, déficit motor desproporcionado, déficit sensitivo
Estriadocapsular	Déficit motor proporcionado
Tronco Proximal	E: Afasia global, déficit motor e sensitivo, desvio do olhar E D: Heminegligência, déficit motor e sensitivo, desvio do olhar D



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Ramo Inferior

Irriga quase todo o lobo parietal e a porção lateral do lobo temporal. Localizam-se nessa região o córtex sensorial associativo ou a parea da estereognosia; no hemisfério esquerdo, encontram-se a área de Wernicke, o opérculo parietal e os giros parietais angular e supramarginal (compreensão de gestos, orientação esquerda-direita, leitura e escrita); no hemisfério direito encontram-se o lobo parietal e uma área do lobo temporal para a compreensão de sons musicais.

AQUI NÃO HÁ ÁREAS DE FUNÇÃO MOTORA! Muitas vezes o déficit neurológico passa despercebido!

- **ASTEREOGNOSIA (AGNOSIA TÁTIL):** incapacidade do paciente reconhecer (de olhos fechados) um objeto com o tato, embora tenha a sensibilidade preservada.
- **AFASIA DE WERNICKE:** fala normalmente, mas não fala "coisa com coisa", apesar de fluente. Não entende o que ele fala e nem o que o ninguém fala.
- **AFASIA DE CONDUÇÃO:** as fibras que conectam a área de Wernicke à área de Brocar estão lesadas (opérculo parietal). O paciente compreende tudo o que falam, tem a fluência perfeita, mas não consegue repetir palavras.
- **ANOMIA:** não lembra nome de objetos e pessoas
- **APRAXIA IDEOMOTORA:** incapacidade de realizar gestos imaginários ("imagina que você está escovando o dente").
- **SÍNDROME DE GERTSMANN:** decorrente de lesão do córtex associativo geral.
  (1) Desorientação esquerda-direita;
  (2) Alexia + agrafia (não lê e não escreve);
  (3) Acalculia (não realiza cálculos simples);
  (4) Agnosia dos dedos (ñ sabe dizer qual dedo indicado pelo examinador).
- **HEMINEGLIGÊNCIA E ANOSOGNOSIA:** por alterações no lobo parietal direito (não dominante). Anosognosia significa não reconhecer que determinado lado do seu corpo está paralisado. Para o paciente está tudo bem! Hemineglig ência significa simplesmente não reconhecer mais o lado esquerdo do corpo, ignorá-lo.

DICAS!
TEM TUDO (MOTOR, SENSITIVA, COMPLETO E PROPORCIONADO): M1
TEM + MOTOR COMPLETO UNILATERAL: LENTICULO-ESTRIADO
TEM + MOTOR INCOMPLETO: M2 SUPERIOR
TEM + SENSITIVA: M2 INFERIOR

CEREBRAL ANTERIOR = UMA PERNA

Artéria Cerebral Anterior

- Sem novidades!

Artéria Cerebral Posterior

RAMO P1: MESENCÉFALO = SÍNDROMES CRUZADAS
RAMO P2: VISÃO = ALTERAÇÕES VISUAIS

Segmento P1

- Também irriga o mesencéfalo e pode gerar síndromes cruzadas!

Treinando...

- ***Se há acometimento de face**, a lesão está do **TRONCO ENCEFÁLICO PARA CIMA!***
- ***Se não há acometimento de face**, **ABAIXO DO TRONCO ENCEFÁLICO**, ou seja, **NA MEDULA!***
- ***Se o acometimento é MEDULAR**, manifestações **IPSILATERAIS À LESÃO!***
- ***Se acometimento de face e MMSS/MMII direitos**: **CÁPSULA INTERNA ESQUERDA***
- ***Se acometimento de abdome e MMII**: **MEDULA TORÁCICA (BILATERAL)***
- ***Se acometimento de MMSS, MMII e tronco**: **MEDULA CERVICAL (BILATERAL)***
- ***Se acometimento de cruzado de face, MMSS e MMII**: a lesão está no **TRONCO ENCEFÁLICO (SÍNDROME CRUZADA)!***

Síndrome Cruzada

Mesencéfalo: 3 e 4
Ponte: 5, 6, 7, 8
Bulbo: 5, 9, 10, 11, 12

Lesão na PONTE

SÍNDROME DE FOVILLE

Fraqueza em...

- **BRAÇO E PERNA CONTRALATERAL**
- **FACE DO MESMO LADO DA LESÃO**
- **ACOMETIMENTO DE NERVO FACIAL IPSILATERAL: PARALISIA FACIAL PERIFÉRICA**
- **ACOMETIMENTO DE NERVO ABDUCENTE IPSILATERAL: DIPLOPIA E ESTRABISMO CONVERGENTE**.
- **Desvio do olhar conjugado PARA O LADO DA HEMIPLEGIA**, ou seja, diferente nos AVEs de artéria cerebral média.
- **OFTALMOPLEGIA INTERNUCLEAR CONTRALATERAL**

Lesão no MESENCÉFALO

SÍNDROME DE WEBER

Fraqueza em...

- **FACE, BRAÇO E PERNA CONTRALATERAL**
- **ESTRABISMO DIVERGENTE, PTOSE, MIDRÍASE NÃO FOTORREAGENTE, DIPLOPIA** (mesmo lado)
- Acometimento de **NERVO OCULOMOTOR** ("wê aí, wê aí")

Lesão no NÚCLEO RUBRO + SUBSTÂNCIA NEGRA

SÍNDROME DE CLAUDE OU BENEDIKT

- **ATAXIA CEREBELAR + TREMORES GROSSEIROS**, tanto em repouso quanto em movimento.
- **SÍNDROME DO III PAR:** estrabismo divergente, ptose, midríase não fotorreagente, diplopia

Lesão no TÁLAMO DORSOLATERAL

SÍNDROME DE DEJERINE-ROUSSY

- **ACOMETIMENTO EXCLUSIVAMENTE SENSITIVO DE FACE, BRAÇO E PERNA CONTRALATERAIS.** Curiosidade: embora o paciente sinta muita dor, o dimidio afetado está completamente anestesiado! A **DOR TALÂMICA** só responde a anticonvulsivantes e antidepressivos tricíclicos.

Lesão no Bulbo Lateral

SÍNDROME DE WALLENBERG

- **HEMIANESTESIA TERMOÁLGICA CONTRALATERAL**
- Paralisia do V par sensitivo: **ANESTESIA DA HEMIFACE IPSILATERAL**
- Paralisia do IX e X pares: **DISFAGIA E DISFONIA**
- Síndrome vestibular**: VERTIGEM, NISTAGMO, NÁUSEAS e VÔMITOS**
- **ATAXIA CEREBELAR IPSILATERAL**
- **SÍNDROME DE HORNER:** miose, ptose, anidrose ipsilaterais
- **SOLUÇOS INCOERCÍVEIS**
- **NÃO HÁ DÉFICIT MOTOR!**

Lesão no Bulbo Medial

SÍNDROME DE DEJERINE

- **HEMIPLEGIA FLÁCIDA CONTRALATERAL, POUPANDO A FACE**
- Paralisia do XII par: **DISARTRIA GRAVE, LÍNGUA DESVIA PARA O LADO CONTRÁRIO A HEMIPLEGIA.**

Macetes

(1) **SÍNDROME CRUZADA = LESÃO DE TRONCO!**
(2) **LESÕES PONTINAS ou BULBARES** cursam com **SÍNDROME VESTIBULAR ou CEREBELAR.**
(3) **LESÕES PONTINAS = DESVIO DO OLHAR PARA O LADO DA HEMIPLEGIA!** Diferente dos AVEs de artéria cerebral média.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(4) NÃO CONFUNDA OFTALMOPLEGIA INTERNUCLEAR COM A LESÃO DO III E VI PAR CRANIANOS! A síndrome da oftalmoplegia internuclear é comum nos AVE de tronco (especialmente na ponte) e na esclerose múltipla. A estrutura lesada é o fascículo longitudinal medial (FLM), que liga o VI par na ponte com o núcleo do III par contralateral no mesencéfalo. Aqui o paciente não consegue fechar o olho do lado do FLM lesado durante um desvio do olhar (faz estrabismo divergente), mas consegue fechar no reflexo de convergência. É fácil diferenciar da lesão do III par: nesta, não é somente a adução que está prejudicada, também há midríase e ptose palpebral.

SÍNDROME DE PARINAUD

- PARALISIA DO OLHAR CONJUGADO VERTICAL associada a lesões localizadas no dorso do mesencéfalo – colículo superior, mais precisamente na região periaquedutal.

Alguns detalhes sobre nervos cranianos

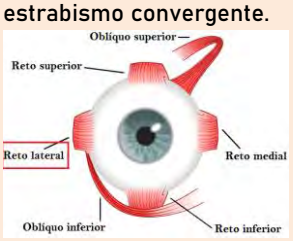
MOTRICIDADE OCULAR

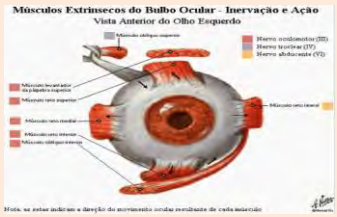
Nervos envolvidos: III, IV, VI

III (OCULOMOTOR): movimenta os olhos em adução, cima e baixo; eleva pálpebra, faz miose, acomodação visual para perto e convergência. Lesão: diplopia, estrabisgmo divergente e vertical, midríase paralítica, ptose papebral.

IV (TROCLEAR): movimenta para baixo e fora. Lesão: diplopia, estrabismo típico ou "olhar patético".

VI (ABDUCENTE): movimenta em abdução. Lesão: diplopia, estrabismo convergente.





LESÃO DO V (TRIGÊMEO): anestesia e parestesia na hemiface (sensitivo), paralisia dos músculos mastigatórios (motor).

LESÃO VII PAR (FACIAL): responsável pela musculatura mimica facial e sensibilidade nos 2/3 anteriores da língua. Lesão: **PARALISIA FACIAL**

CENTRAL (Contralateral à lesão)

- ✓ Do mesmo lado da hemiplegia braquiocural, quando associada
- ✓ Poupa hemiface superior (paciente fecha o olho e franze a testa)

PERIFÉRICA (Ipsilateral à lesão)

- ✓ Contralateral a hemiplegia braquiocural, quando associada (nas síndromes cruzadas pontinas)
- ✓ Acomete toda a hemiface

CUIDADO PARA NÃO CONFUNDIR! Nas paralisias faciais, a rima labial se desvia para o lado NÃO PARALISADO, já que a musculatura deste lado age sozinha, sem oposição contralateral

LESÃO IX E X (GLOSSOFARÍNGEO E VAGO): inervam musculatura envolvida na deglutição e fonação. **Lesão no IX:** disfagia para líquidos, perda do reflexo do engasgo. **Lesão do X:** disfonia, paralisia de corda vocal, disfagia para líquidos, paralisia do palato (úvula desvia para o lado oposto).

LESÃO XI (ACESSÓRIO): inerva esternocleido e trapézio. Lesão: desvio da cabeça para o lado afetado (acompanha o desvio da língua na lesão do XII), dificuldade para girar a cabeça para o lado não afetado, não eleva o ombro do lado afetado.

LESÃO XII (HIPOGLOSSO): movimenta a língua. Lesão: disartria grave e desvio da língua para o lado afetado (contrário a hemiplegia, se lesão bulbar; para o lado da hemiplegia, se lesão do feixe corticonuclear).

INTERESSANTE!

O VII E O XII PARES SÃO OS ÚNICOS EM QUE UM LESÃO UNILATERAL DO TRATO CORTICONUCLEAR (OU SEJA, NA REGIÃO DO PRIMEIRO NEURÔNIO MOTOR), CAUSA PARALISIA DE PAR CRANIANO DE ORIGEM CENTRAL! Existe uma explicação anatômica. Assim, uma lesão do feixe corticonuclear a esquerda pode causar paralisia facial central e do hipoglosso a direita!

Segmento P2

- **HEMIANOPSIA:** um paciente com AVE occipital direito terá hemianopsia a esquerda, em ambos os olhos! Chamamos isso de hemianopsia homônima esquerda.

Lembrando...

- ✓ Se amaurose unilateral: lesão de retina e nervo óptico
- ✓ Se hemianopsia: lesão de quiasma óptico

- Além da hemianopsia, 4 síndromes não podem ser esquecidas no AVE de cerebral posterior:

(1) **SÍNDROME DE ANTON:** leva a **CEGUEIRA,** mas **O PACIENTE NÃO SENTE QUE ESTÁ CEGO**, pois as áreas associativas para a gnosis (reconhecimento) visual também foram lesadas.

(2) **SÍNDROME DE BALINT:** leva a **SIMULTANAGNOSIA** – o paciente, quando olha para um cenário ou paisagem, **RECONHECE APENAS OS DETALHES, MAS NÃO O TODO**, Além disso, há **APRAXIA ÓPTICA** (o paciente não pergue os objetos com os olhos) e **ATAXIA VISUAL** (não consegue alcançar objetos próximos com suas mãos). É uma complicação clássica das sequelas pós-anóxia cerebral, como após PCR. Ocorre por infartos bilaterais na interseção entre o território da cerebral média e cerebral posterior (parietooccipitais), na área denominada como watershed ("divisor de águas").

(3) **ALEXIA SEM AGRAFIA: NÃO CONSEGUE LER, MAS CONSEGUE ESCREVER**. É sempre acompanhada de **HEMIANOPSIA A DIREITA.**

(4) **PROSOPAGNOSIA: NÃO CONSEGUE DISTINGUIR ROSTOS OU FACES POR MEIO DA VISÃO**, nem mesmo a de sua esposa ou filho, apesar de **RECONHECER SUAS VOZES**. Acompanhada de **HEMIANOPSIA A ESQUERDA.**

Síndrome Medular Lateral

- Pode ser decorrente de lesões na artéria cerebral, na PICA (artéria cerebelar posterior-inferior) e nas artérias medulares superior, média ou inferior.
- Consiste na síndrome de **VÁRIOS PARES CRANIANOS** que estão na **REGIÃO LATERAL DO TRONCO CEREBRAL** (V, VIII, IX, X), com sintomas de perda da sensibilidade ou dor em hemicrânio, vertigem, lateropulsão, nistagmo, paralisia de palato, disfatia, rouquidão, etc + **PARESTESIA IPSILATERAL DE MEMBROS SUPERIOR e INFERIOR.**

AVE de Cerebelo

- O verdadeiro AVE de cerebelo é decorrente da **OCLUSÃO DE ARTÉRIA CEREBELAR SUPERIOR**, último ramo da basilar, antes da bifurcação nas cerebrais posteriores, mas, como visto, os AVE de ponte e bulbo também comprometem a função cerebelar.
- Ocorre **VERTIGEM, NISTAGMO** (horizontal ou vertical), **NÁUSEAS E VÔMITOS** (assim como nos AVE de ponte e bulbo), mas a pista da localização cerebelar é a presença no exame clínico da **SÍNDROME DA ATAXIA CEREBELAR e a AUSÊNCIA DE DISFUNÇÃO DE OUTROS PARES CRANIANOS**.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

✓ Ataxia cerebelar: **TREMOR DE INTENÇÃO OU TREMOR CEREBELAR** (cessa quando em repouso) + **DISMETRIA** (não alcança objetos ou liga 2 pontos) + **PROVA INDEX-NARIZ E CALCANHAR-JOELHO POSITIVAS + DISDIADOCOCINESIA** + outros comemorativos: **tremor de língua, reflexos tendinosos exacerbados e pendulares, nistagmo e hipotonia**. Ao contrário da lesão cerebral e das vias piramidal e sensitiva, a lesão cerebelar ou de suas vias acarreta ataxia cerebelar IPSILATERAL.

SÍNDROME VESTIBULAR

Pode ser decorrente de lesão no labirinto ou no nervo vestibulococlear (PERIFÉRICA) ou em bulbo/ponte (CENTRAL).

O principal sintoma é a vertigem, que nos casos centrais não costuma ser rotatória: o paciente refere uma sensação de "o chão estar se movendo", mas não rodando. Costuma ser menos constante e menos pronunciada que a da lesão labiríntica, que é intermitente, mais intensa, rotatória e sempre associada a náuseas, vômitos e sudorese fria, apesar de também poder haver náuseas e vômitos na central.

Outra importante característica é a LATEROPULSÃO: o paciente tende a cair sempre para o lado da lesão.

Oclusão da Artéria Basilar

Trata-se de uma das mais graves síndromes de AVE isquêmico e pode ser de 2 tipos:

(1) EMBOLIA DO TOPO DA BASILAR:

- Quadro de **INSTALAÇÃO ABRUPTA** com sonolência, torpor ou coma;
- **DIPLOPIA, ESTRABISMO, DESVIO DO OLHAR CONJUGADO PARA BAIXO, PUPILAS MÉDIO-FIXAS, POUCO OU NÃO REAGENTES À LUZ;**
- Ao acordar, cegueira ou quase cegueira cortical, alucinações visuais;
- **SÍNDROME DE ANTON:** cegueira cortical não reconhecida.
- É uma das poucas causas de estado comatoso nos AVEs isquêmicos do território vertebrobasilar*

(2) TROMBOSE DA BASILAR:

- Quadro de **INSTALAÇÃO SUBAGUDA**, em "saltos" (AVE em evolução)
- **DIVERSAS MANIFESTAÇÕES DE AVE PONTINO**.
- **EPISÓDIOS DE AIT PRÉVIOS DO TERRITÓRIO VERTEBROBASILAR** (diplopia, vertigem, nistagmo, hemi ou paraparesia, dormência no corpo).
- Trombose de toda a basilar: **SÍNDROME LOCKED-IN** (enclausuramento) – tetraplegia e diplegia facial, anestesia da face e do corpo, mexe apenas os olhos e somente para baixo, apesar de **MANUTENÇÃO DA LUCIDEZ**.

A **ANTICOAGULAÇÃO COM HEPARINA DEVE SER FEITA.**

(*) Quais são as outras causas de COMA no AVE isquêmico?

(1) **AVE aterotrombótico com oclusão aguda da carótida ou da origem da cerebral média:** a área de infarto é tão grande que gera um edema capaz de elevar a PIC, produzindo desvio da linha média e iminência de herniação transtentorial.

(2) **AVE cerebelar:** o edema pode ter efeito de massa, comprimido o quarto ventrículo (hidrocefalia hiperbárica) e o tronco cerebral. A complicação mais temida é a herniação da amígdala cerebelar pelo forame magno, comprimido o centro respiratório bulbar, levando a apneia súbita e morte.

AVE Lacunar

Locais mais importantes: cápsula interna, tálamo e base da ponte

PROGNÓSTICO EXCELENTE, com recuperação de grande parte do déficit.

Síndromes

Hemiparesia pura (cápsula interna ou base da ponte)

- **AVE LACUNAR MAIS COMUM**
- **HEMIPARESIA OU PLEGIA FASCIOBRAQUIOCURAL CONTRALATERAL, SEM DÉFICIT SENSITIVO OU AFASIA** (diferenciando-o do AVE de cerebal média). **PURAMENTE MOTOR!**
- Pode evoluir de forma subaguda em 2-3 dias (face, braço e depois perna)

Hemianestesia pura (núcleo ventrolateral do tálamo)

- É a **SÍNDROME DE DEJERINE-ROUSSY SEM A DOR TALÂMICA** (hemianestesia fasciobraquiocural contralateral sem déficit motor). **PURAMENTE SENSITIVO!**

Hemiparesia atáxica (cápsula interna ventral ou base da ponte)

- **HEMIPARESIA CONTRALATERAL COM ATAXIA CEREBELAR** (pelo acometimento das fibras frontopontinas na cápsula interna ou ponto-cerebelares na base da ponte)

Síndrome da disartria-apraxia da mão (base da ponte ou joelho da cápsula interna)

- **DISARTRIA E DIFICULDADE DE REALIZAR TAREFAS COM A MÃO CONTRALTERAL** ("mão desajeitada")

Síndrome do hemibalismo (núcleo subtalâmico)

- **MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS CONTRALATERAIS DE ARREMESSO DO BRAÇO**.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. CEFALEIAS

→ **Primária:**
- É comum a **RECORRÊNCIA**
- Exame físico **NORMAL** e diagnóstico **CLÍNICO!**

→ **Secundária:**
- Caracterizada pelos SINAIS DE ALARME

Quais são os sinais de alarme?

"Nesses casos, estão indicados os **EXAMES COMPLEMENTARES**!"
- Início após 50-55 anos
- Pior cefaleia da vida (provável HSA)
- Início súbito (provável trauma ou origem vascular)
- Caráter progressivo (provável tumor, abscesso, hidrocefalia)
- Sinal neurológico focal
- Achados sistêmicos (febre, petéquia, rigidez de nuca, etc)
- História de queda e TCE recente (hematoma sub ou extradural)
- Edema de papila (indica HIC)
- Induzida por flexão e tosse (indica HIC)
- Perturba o sono ou apresenta-se imediatamente ao acordar

Cefaleias Primárias

Enxaqueca (Migrânea)

Conceitos:
- 2ª cefaleia primária mais comum
- Mais comum em **MULHERES** e com **HISTÓRIA FAMILIAR POSITIVA**
- Fatores desencadeantes: mudanças climáticas, estresse, exercício físico, calor, odores, alimentos, jejum, álcool, período pré-menstrual.

Clínica:

→ É uma dor de origem VASCULAR:
- **PULSÁTIL E LATEJANTE**
- Unilateral
- Piora com o movimento
- Forte e incapacitante
- Dura de 4-72 horas
- Se mais de 15 dias por mês: enxaqueca crônica

→ Também existem SINTOMAS ASSOCIADOS:
- **NÁUSEAS** e vômitos (diagnóstico diferencial de dor abdominal recorrente principalmente em crianças)
- Foto e fonofobia

Tipos:

→ **Enxaqueca CLÁSSICA**:
- **COM AURA** (sinal neurológico focal): escotomas, paresias, plegias, parestesias. Os principais são os VISUAIS!

→ **Enxaqueca COMUM:**
- **SEM AURA**

Diagnóstico:
- Existem critérios específicos, mas não precisa decorar!
- Para enxaqueca sem aura: precisa pelo menos 5 episódios.
- Para enxaqueca com aura: bastam 2 episódios.

Subtipos:
- **Enxaqueca basilar:** aura com sintomas de tronco (disartria, vertivem, zumbido, hipoacusia, diplopia, ataxia, RNC). Aqui não tem sintoma motor ou retiniano.
- **Enxaqueca hemiplégica:** inclui fraqueza motora que e reversível (apesar de poder durar semanas). Se tiver pelo menos um familiar de primeiro ou segundo grau com o mesmo diagnóstico, chamamos de "enxaqueca hemiplégica familiar".
- **Enxaqueca retiniana:** aura tem sintomas visuais (cintilações, escotomas ou amaurose) totalmente monocular e reversível.

Tratamento:

→ **Abortivo:**
- **Medidas não-farmacológicas:** dieta saudável e balanceada, exercício físico, sono regular, evitar álcool e cafeína em excesso.
- **Prevenção de cefaleia por abuso de medicamentos:** as drogas para a crise devem ser limitadas a no máximo 10 dias/mês (se AAS, paracetamol ou AINE: abaixo de 15 dias/mês).
- **TRIPTANOS**: ESCOLHA. São agonistas serotoninérgicos 5HT1, que levam a vasoconstrição preferencial dos vasos cerebrais e meníngeos. Contraindicados em pacientes com HAS não controlada ou doença coronariana, pois podem também podem causar vasoespasmo em outras artérias. Podem ter como efeito adverso alterações sensoriais predominantes na cabeça e extremidades (dormência, formigamento) e vertigem.
  - ✓ Sumatriptano 25mg, 50mg ou 100mg com dose máxima de 200mg/dia. Meia-vida de 1-2 horas.
  - ✓ Rizatriptano e zolmitriptano: mais potentes e maior meia-vida, apesar de maior tempo para início de ação.
- **Analgésicos e AINE são opções:** drogas iniciais em pacientes com crise leve e sem sintomas gastrointestinais.
- **Derivados da ergotamina:** são agonistas não seletivos da serotonina. Exemplos: cefaliv e cefalium.
- **Metoclopramida** nos casos de náuseas e vômitos. Curioso: se feita de forma parenteral, pode tratar a crise em monoterapia (o mesmo vale para antagonistas dopaminérgicos de ação central, como clorpromazina e proclorperazina).
- **Opioides:** evitar, sempre que possível.
- **Vasoconstritores:** isomepteno (popular neosaldina). 1-2 comprimidos por vez e no máximo 8 por dia.

E nos casos refratários/falha terapêutica?
- Corticoide > Clorpromazina

→ **Profilático:**

Quando?
- Se mais de 3-5 crises por mês!
- Ausência de resposta a terapia abortiva das crises, efeitos colaterais com as drogas abortivas, crises com grande incapacidade, longa duração, etc.

Como?

- MANTER POR 5-6 MESES E RETIRAR GRADUALMENTE!
- ✓ **BETABLOQUEADOR**: escolha (exemplos: atenolol, propranolol). Principais efeitos colaterais: broncoespasmo, vasoconstrição periférica, bradicardia, hipotensão, elevação da glicemia e colesterol, fadiga, insônia, depressão e impotência sexual.
- ✓ Antidepressivos tricíclicos (exemplos: amitriptilina, nortriptilina, venlafaxina)
- ✓ Bloqueador do canal de cálcio de ação central (ex: flunarizina)
- ✓ Anticonvulsivantes (exemplos: valproato, topiramato)
- ✓ Outros: toxina botulínica tio A, verapamil, gabapentina, erenumab (+ recente → inibidor do receptor de CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), rivoflavina, magnésio, etc.

Obs: SE A PRINCÍPIO UM MEDICAMENTO NÃO DER CERTO, PODE HAVER A ASSOCIAÇÃO ENTRE DUAS CLASSES DISTINTAS.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Cefaleia Tensional

Conceitos:

- É a cefaleia primária mais comum
- Principal fator desencadeante: estresse emocional
- Leve predomínio em mulheres

Clínica:

→ Características da dor:

- **OPRESSIVA** ("em peso", "em aperto")
- **BILATERAL**
- Leve-moderada e que não incapacita
- Dura de 30 minutos a 7 dias

→ Sintomas associados:

- Hiperestesia e hipertonia da musculatura pericraniana
- Pode haver foto e fonofobia

Subtipos:

- Tensional episódica pouco frequente ou infrequente: < 12 dias/ano;
- Tensional episódica frequente: ≥ 12 dias até 180 dias/ano;
- Tensional crônica: ≥ 180 dias/ano.

Tratamento:

→ **Abortivo:**

- **ANALGÉSICOS E AINES**
  - ✓ Paracetamol com ou sem cafeína 650-1000mg, dipirona 500-1000mg, diclofenaco 50-100mg, ibuprofeno 200-800mg, etc.

→ **Profilático:**

Quando?

- Mais de 15 dias de crises por mês (180 dias/ano)!

Como?

- **AMITRIPTILINA 10-50MG AO DEITAR**

Iniciar com doses baixas, que podem ser aumentadas progressivamente, de acordo com necessidade e tolerabilidade. Havendo melhora significativa, a dose pode ser reduzida progressivamente.

Efeitos colaterais mais comuns: sonolência e efeitos anticolinérgicos (mucosas secas, constipação...)

CefaleiasTrigêmino-Autonômicas

Cefaleia em Salvas

Conceitos:

- Rara, porém mais comum em **HOMENS JOVENS**
- Associada ao **ETILISMO** (principal fator desencadeante)

Clínica:

→ Características da dor:

- Dor "em facada" INSUPORTÁVEL
- **UNILATERAL/PERIORBITÁRIA/SUPRAORBITÁRIA/TEMPORAL**
- Dura de 15-180 minutos
- Caráter "em salvas": "aparece, fica um período e some"
- Ocorre uma crise por dia ou a cada 2 dias, mas existem relatos de até 8 crises/dia, durante o tempo em que a perturbação está ativa.

→ Sintomas associados:

- **HIPEREMIA CONJUNTIVAL, LACRIMEJAMENTO, RUBOR FACIAL, CONGESTÃO NASAL, SUDORESE FACIAL, MIOSE, PTOSE E EDEMA PALPEBRAL**

Subtipos:

- **Salvas episódica:** crises em períodos que duram de 7 dias a 1 ano, separados por períodos assintomáticos de pelo menos 1 mês.
- **Salvas crônica:** crises durante mais de 1 ano sem remissão, ou com remissão por períodos < 1 mês.

Diagnóstico:

- Nos casos do primeiro episódio, **COMO PODE SE ASSEMELHAR A UMA CEFALEIA SECUNDÁRIA, É IMPORTANTE A REALIZAÇÃO DE EXAMES COMPLEMENTARES** (mesmo sendo uma cefaleia primária). Caso seja normal, prosseguir com **PUNÇÃO LOMBAR.** O objetivo é afastar outros diagnósticos como HSA (5% dos casos tem TC normal) e infecção (meningite/encefalite)

Tratamento:

→ **Abortivo:**

- **MÁSCARA DE OXIGÊNIO A 100%, 10-12L/M POR 15-20 MINUTOS**, com paciente **SENTADO e INCLINADO PARA FRENTE.**
- Sumatriptano 6mg SC é uma opção (máximo de 3 injeções por dia) para ASSOCIAR ao tratamento. Sumatriptano e zolmitriptano intranasais (formulações orais não são eficazes) também são opções e devem ser aplicados na narina contralateral a dor.
- Se refratários ou impossibilidade das terapias acima: dihidroergotamina EV, ergotamina VO e lidocaína intranasal.

→ **Profilaxia:**

Quando?

- A partir da 1ª crise!

Como?

- **VERAPAMIL 160-960mg/dia, dividida em 2-3 doses.** Monitorar ECG!
- Prednisona: ciclo de 10 dias, iniciando com 60mg/dia, é opção interessante para crises de curta duração num intervalo < 2 m,
- Valproato, lítio, topiramato, gabapentina, etc.
- Em estudo (casos refratários): neuroestimulação do nervo occipital ou do hipotálamo posterior.

Hemicrania Paroxística

"Prima da cefaleia em salvas"

Conceitos:

- Mais comum em **MULHERES (7:1).**

"Sempre perdem no quesito cefaleia! Se a em salvas é mais comum no homem, a prima dela (tão intensa quanto) é mais comum nelas."

- O álcool não parece atuar como fator precipitante das crises.

Clínica:

- **MESMAS CARACTERÍSTICAS DA CEFALEIA EM SALVAS**, porém...
  - ✓ **DURAÇÃO MENOR (2-30 MINUTOS).**
    "A duração da crise é menor que em salvas..."
  - ✓ **MAIOR NÚMERO DE CRISES (5-40X/DIA).**
    "Mas... Mulher sempre perde na cefaleia! Se na cefaleia em salvas o homem tem uma crise segunda, uma crise terça, outra quarta e outra quinta, é apenas uma crise por dia! Aqui, são várias crises ao dia! Pode ser até 40 crises ao dia com uma dor intensa o bastante para fazer a pessoa bater a cabeça na parede!"

Diagnóstico:

- Algumas referências recomendam a realização de **RESSONÂNCIA** para exclusão de tumores, particularmente envolvendo a fossa hipofisária.

Subtipos:

- **Hemicrania paroxística episódica:** crises em períodos de 7 dias a 1 ano, separadas por período sem dor de pelo menos 1 mês.
- **Hemicrania paroxística crônica:** crises por mais de 1 ano, ou com períodos de remissão que duram menos de 1 mês.
- **Hemicrania contínua:** semelhante a hemicrania paroxística, mas a dor é CONTÍNUA por pelo menos 3 meses, com exacerbações nesse período.

Tratamento:

INDOMETACINA 150-225mg/dia (EXTREMAMENTE EFICAZ). É abortivo e profilático! Se intolerância: verapamil.

"Olha que curioso... Aqui, não tem nade de anti-hipertensivo ou bloqueador do canal de cálcio. A profilaxia é com indometacina, extremamente eficaz!"

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Cefaleia de Curta Duração, Unilateral, Neuralgiforme

- As crises também são semelhantes às da cefaleia em salvas, com as seguintes diferenças:
  - ✓ Duram de **1 SEGUNDO ATÉ 10 MINUTOS;**
  - ✓ Ocorrem pelo menos uma vez ao dia, sendo que comumente se apresenta com **MAIS DE 20 CRISES/DIA**, e podem ser desencadeadas pelo simples toque na região dolorosa (possuem trigger points, assim como a neuralgia do trigêmeo)
  - ✓ A dor pode ter caráter de "pontada" única ou séries de "pontadas" ou padrão "dente de serra".
- Possui 2 representantes:
  - ✓ **SUNCT:** cefaleia breve, unilateral, neuralgiforme, com injeção conjuntival e lacrimejamento.
  - ✓ **SUNA:** cefaleia breve, unilateral, neuralgiforme, com sintomas autonômicos (miose, ptose, congestão nasal, etc).
- São comumente confundidas com neuralgia do trigêmeo.
- **Tratamento:** nenhum fármaco, com exceção da **LIDOCAÍNA IV**, se mostrou eficaz durante as crises. Deve haver internação para monitorização eletrocardiográfica.
- **Profilaxia** com anticonvulsivantes. **LAMOTRIGINA** (escolha), topiramato e gabapentina.

CRISES	Salvas	Hemicrania	SUNCT/SUNA
Duração	15-180m	2-30m	5-240s
Frequência	1-8x dia (geralm 1)	1-20x dia (geralm > 5)	3-200x dia (geralm > 20)

Outras Cefaleias Primárias

Cefaleia primária em facada: curta duração (< 3 segundos), em pontadas, geralmente em portadores de enxaqueca. Responde a indometacina.

- Cefaleia primária da tosse: desencadeada por tosse ou Valsalva. Em 40% dos casos há patologias associadas, por isso é importante TC de crânio. Responde a indometacina.

- Cefaleia primária do esforço físico: ergotamina tem efeito preventivo. Responde a indometacina.

- Cefaleia primária da atividade sexual: responde a indometacina. Administrar 30 minutos antes da atividade sexual.

- Cefaleia hípnica: também chamada de "cefaleia do despertador", porque acorda o paciente. Predomina em idosos. Responde a indometacina.

- Cefaleia trovoada primária: é como se fosse um "raio partindo a cabeça no meio". Diagnóstico diferencial com HSA.

- Cefaleia persistente e diária desde o início (CPDI): semelhante a tensional, mas não melhora e pode evoluir rapidamente para dor contínua.

- Cefaleia numular: rara. Dor em forma de moeda em uma área específica do couro cabeludo. Pode ser tratada com gabapentina ou indometacina.

Então... CEFALEIAS QUE RESPONDEM A INDOMETACINA: hemicrania, primária em facada, tosse, esforço físico, atividade sexual, hípnica e numular!

Conceito de Cefaleia Crônica Diária

- Compreende quadros de dor de cabeça com **DURAÇÃO SUPERIOR A 15 DIAS AO MÊS por, PELO MENOS 3 MESES.**
- Não se trata de um tipo específico de cefaleia e **PODE SER PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA.**
- O diagnóstico e o tratamento dependem da cefaleia de base.

Cefaleias Secundárias

AVE Hemorrágico

→ **Hemorragia subaracnoide:**

- Cefaleia SÚBITA intensa ("pior da vida") + Rebaixamento do nível de consciência + Rigidez de nuca (depois de 24h)
- **NÃO HÁ SINAL FOCAL**!

→ **Hemorragia intraparenquimatosa:**

- Cefaleia SÚBITA intensa + Rebaixamento do nível de consciência + **PRESENÇA DE SINAL FOCAL**

Obs: o sinal focal mais comum é **HEMIPLEGIA/PARESIA CONTRALATERAL**, pois o local mais comum de sangramento é o putamen, com consequente compressão da cápsula interna.

CEFALEIA SENTINELA: ocorre dias a semanas antes da ruptura completa do aneurisma. Tem forte intensidade e pode ser acompanhada de náuseas e vômitos. Representa um pequeno sangramento do aneurisma, sem consequências catastróficas.

HIC x Cefaleia

"São responsáveis pela pressão intracraniana: parênquima, líquor e sangue! Na hipertensão, algum deles é culpado."

→ **Progressiva:**

PARÊNQUIMA: **presença** de sinal focal

- Com febre: **ABSCESSO**
- Sem febre: **NEOPLASIA**

LÍQUOR: **ausência** de sinal focal

- **HIDROCEFALIA**

→ **Súbita: presença ou ausência** de sinal focal

SANGUE:

- Com sinal focal: **HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA**
- Sem sinal focal: **HEMORRAGIA SUBARACNOIDE**

HIC Benigna (ou Pseudotumor Cerebral):

EPIDEMIOLOGIA: MULHER, 20-40 ANOS, TABAGISTA, OBESA.

"Parece um tumor, mas não é... Quem tem isso? Mulher, jovem, tabagista e obesa!"

DIAGNÓSTICO: ↓ACUIDADE VISUAL, PAPILEDEMA, PERDA DE CAMPO VISUAL, PARALISIA VI PAR, TC/RNM NORMAIS, RAQUIMANOMETRIA > 20-25MMHG, LÍQUOR NORMAL. A CEFALEIA NÃO TEM CARACTERISTICAS ESPECÍFICAS!

"O quadro clínico é sempre nessa sequência e você deve ser capaz de reconhecê-la! Vai chegar uma mulher jovem, se queixando de diminuição da acuidade visual. Quando isso acontece de forma rápida e progressiva, a primeira coisa que você tem que pensar é em compressão de quiasma óptico. E aí, automaticamente, o que você vai fazer? Vai tentar fazer fundoscopia... Vai tentar encontrar papiledema. E vai encontrar! Ah, coitada, a mulher é fumante e está com papiledema... Deve ter HIC porque tem um tumor 'lá em cima', metástase do pulmão dela... E aí você investiga! Investiga e o exame de imagem vem normal! E com papiledema e exame de imagem normal, é claro que você vai fazer a punção lombar! E eu falei pra vocês em outras aulas que o papiledema não é contraindicação de punção lombar! É indicação de fazer neuroimagem e depois fazer a punção guiada por raquimanometria! E quando você faz a raquimanometria, vai ver que a pressão de abertura está elevada! Ou seja, tem uma HIC, porque tem papiledema e a pressão de abertura está elevada, mas lá dentro não tem nada! E para realmente fechar que é benigno, o líquor estará normal! O que acontece AQUI, E NINGUÉM SABE O PORQUÊ, É QUE ESSAS MULHERES TEM DIFICULDADE NA DRENAGEM LIQUÓRICA! POR ISSO COMEÇA ESSE QUADRO..."

MELHOR EXAME: RM COM E SEM CONTRASTE + VENOGRAFIA. O principal diagnóstico diferencial é trombose de seio venoso! **Fazer a punção lombar após! Mostrará pressão acima de 250cmH20 (normal até 200) e resto normal.**

TRATAMENTO: EMAGRECIMENTO! MAIORIA SOME EM 6 MESES; ACETAZOLAMIDA (RESOLVE EM 99% DOS CASOS**); OPÇÕES: TOPIRAMATO E FUROSEMIDA. PUNÇÃO LOMBAR DE ALÍVIO (**PARA O 1% QUE SOBROU – 99% DESTES 1% RESOLVE**); DVP (**PARA O 1% QUE SOBROU – MUITO RARAMENTE É NECESSÁRIO**). Se perda visual:** intervenção cirúrgica com fenestração de bainha do nervo óptico e/ou DVP.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

"A gente tem que levar em consideração esse conceito de que é benigna! Na maioria das vezes, esse tratamento nem é necessário... Essa doença costuma sumir com 6 meses de evolução! Só que, poxa, você está tendo uma lesão que é capaz de gerar diminuição da acuidade visual... Tem que começar a tratar! Então, normalmente desaparece em 6 meses, mas você não vai esperar... A grande droga que a gente começa é um inibidor da anidrase carbônica, a acetazolamida, que resolve a imensa maioria dos casos (99%). Para o 1% que sobrou, o que a gente faz é uma punção lombar de alívio, que também resolve em 99% dos casos! E agora para esse 1% dos 1%, você vai ter que chegar ao extremo de chegar a uma drenagem liquórica permanente, com uma derivação ventrículo-peritoneal."

Cefaleia Pós-Punção Lombar

- Ocorre **ATÉ 5 DIAS** após a punção. Causada por uma **FÍSTULA NA DURA MÁTER**, ou seja, pelo buraco causado pela agulha que faz com que o líquor fique vazando por ali. **PODE DURAR ATÉ 2 SEMANAS**, mas a maioria melhora com 1 semana.
- Fatores de risco: sexo feminino, gravidez, idade 18-50 anos, calibre da agulha (quanto maior, maior o risco).
- Caráter da dor: tipicamente **FRONTAL ou OCCIPITAL, PIORA NA POSIÇÃO SUPINA e MELHORA COM DECÚBITO**. Geralmente é em aperto, podendo ser **ACOMPANHADA POR NAUSEAS, ZUMBIDO, RIGIDEZ DE NUCA, FOTOFOBIA, DOR LOMBAR, PERDA AUDITIVA, DIPLOPIA E TURVAÇÃO VISUAL.**
- Pode ser **EXTREMAMENTE SEMELHANTE A ENXAQUECA**, exceto pela relação da dor com a mudança postural.
- Diagnóstico clínico. Imagem somente se dúvida diagnóstica.
- Tratamento: **REPOUSO EM DECÚBITO, CABECEIRA BAIXA e ANALGÉSICOS** (com ou sem cafeína). Casos graves ou refratários: **BLOOD PATCH** (injeção do próprio sangue do paciente no espaço epidural).

Arterite Temporal (de Células Gigantes ou de Doença de Horton)

Conceitos:

- Vasculite de grande e médio calibre
- Acomete pacientes > 50 anos
- Está associada (40%) a **POLIMIALGIA REUMÁTICA**: dor e rigidez de cinturas escapular e pélvica.

Clinica:

- Sintomas **C**onstitucionais
- **C**efaleia temporal
- **C**laudicação de mandíbula (!)
- **C**egueira (consequência mais temida)

Diagnóstico:

- **BIÓPSIA DE ARTÉRIA TEMPORAL** (padrão ouro)
- **VHS**: melhor marcador para atividade da doença

Tratamento:

- **PREDNISONA** (resposta dramática!)

Neuralgia do Trigêmio

- Dor **UNILATERAL** (apesar de também poder ser bilateral), em **CHOQUE, de CURTA DURAÇÃO, RECORRENTE** em um ou mais territórios do nervo trigêmeo. **SINAIS DISAUTONÔMICOS** como lacrimejamento, rinorreia, hiperemia conjuntival podem ocorrer.
- Mais comum em **mulheres**, com preferência pela **POPULAÇÃO IDOSA.**
- A maioria dos casos é causada por compressão vascular da raiz trigeminal (primária). Outras causas incluem: neurinoma do acústico, meningioma, malformação vascular, esclerose múltipla. Quanto mais novo for o paciente, maior a chance de causa secundária.
- Frequentemente acomete o território maxilar (V2) e mandibular (V3). **O ENVOLVIMENTO DO RAMO OFTÁLMICO (V1) É RARO.**
- Fatores deflagradores: existem as chamadas **TRIGGER ZONES** (zonas de gatilho). São pontos que ao serem tocados, deflagram as crises, como por exemplo: mastigar, falar, escovar os dentes.
- Diagnóstico clínico, mas **EXAME DE IMAGEM ESTÁ INDICADO** para determinar uma possível causa secundária. **RM** é escolha.
- Tratamento com **CARBAMAZEPINA.** Opções: oxacarbazepina, baclofeno e lamotrigina. Se refratários: terapia cirúrgica baseada na descompressão vascular.

"Existe também uma outra cefaleia que está mais para 'dor na hemiface' . É uma dor que frequentemente não ultrapassa para o outro lado... É uma dor que nós caracterizamos como 'nervosa'. A pessoa descreve como uma 'dor fina'! E se você quer saber se realmente se trata de uma doença nervosa, pergunte ao paciente se essa dor que ele está sentindo na hemiface é semelhante à dor de quando cai uma água muito gelada no dente. É isso... Isso é uma dor nervosa! É a neuralgia do trigêmio! O tratamento inicial é com carbamazepina."

Diferenças com as Trigemino-Autonômicas...

- **MAIS COMUM EM IDOSOS!**
- **"MAIS PARA BAIXO":** acomete ramos maxilar e mandibular! SUNCT e SUNA acometem mais ramo oftálmico!
- **PODE SER BILATERAL!** SUNCT e SUNA são só unilaterais!

2. EPILEPSIA

Conceitos:

- **Epilepsia:** pelo menos 2 crises ocorrendo com intervalo superior a 24 horas com diagnóstico de síndrome epiléptica.
- **Crise epiléptica:** ocorrência transitória de sinais e sintomas secundários à atividade neuronal cerebral anormal e excessiva.
- **Convulsão:** termo popular usado para a crise.
- **Epilepsia resolvida:** sem crise nos últimos 10 anos, sem medicação nos últimos 5 anos.

Qual o conceito de crise epiléptica? Descargas elétricas cerebrais anormais e excessivas do CÓRTEX cerebral (substância cinzenta)!

Etiologia:

ILAE classifica em 6 grandes grupos:

(1) **Estrutural:** secundárias a AVE, trauma, infecção, etc.
(2) **Genética:** secundárias a mutações genéticas. Ex: síndrome da epilepsia neonatal benigna familiar causada por mutações em um dos genes do canal de potássio, KCNQ2/3.
(3) **Infecção:** neurocistiercose, tuberculose, etc.
(4) **Metabólicas:** secundárias a distúrbios metabólicos (ex: porfiria, uremia, aminoacidopatias, etc)
(5) **Imune:** encefalite antirreceptor NMDA, encefalite anti-LGI1
(6) **Desconhecida:** ninguém sabe a causa

Resumindo...

→ Primária/Criptogênica: não foi evidenciada lesão estrutural
→ Secundária a doenças/lesões prévias
→ Possui **DISTRIBUIÇÃO BIMODAL** = CRIANÇA e IDOSO
- **Neonatal:** anóxia periparto, doenças congênitas
- **3 meses - 5 anos:** convulsão febril
- **5 - 12 anos:** genética (normalmente crises de bom prognóstico)
- **Adultos:** TCE, neurocisticercose
- **Idoso:** AVE, principalmente isquêmico (é o que + cai em prova)

Classificação:

(1) Parcial ou Focal (limitada a um hemisfério)
- Simples/Perceptiva (SEM perda da consciência)
- Complexa/Disperceptiva (COM perda da consciência)
- Com generalização secundária

(2) Generalizada (acomete os dois hemisférios)
- Ausência/mioclônica/tonicoclônica/atônica

Crises Parciais ou Focais

→ **Crise focal perceptiva:**
- Sem alteração da consciência
- Foco epileptogênico "preso" num ponto específico

→ **Crise focal disperceptiva:**
- Com alteração da consciência
- Foco epileptogênico chega até o TE (SRAA)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **Crise focal com generalização secundária:**

- Foco epileptogênico começa num hemisfério e depois se estende para o outro. Começa com quadro parcial, geralmente com manutenção da consciência, e depois generaliza.

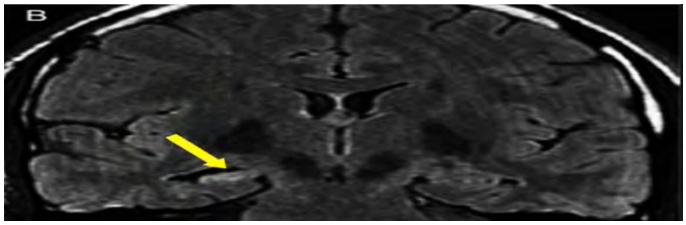
CLASSIFICAÇÃO DOS TIPOS DE CRISES DA ILAE 2017

Esquema Expandido

1. Início Focal	2. Início Generalizado	3. Início Desconhecido
Per/Disperceptivas **Início motor** - Automatismos - Atônicas - Clônicas - Espasmos epilépticos - Hipercinéticas - Mioclônicas - Tônicas **Início não motor** - Autonômicas - Parada comportamental - Cognitivas - Emocionais/Sensoriais **Focal evoluindo para tônico-clônica bilateral**	**Motoras** - Tônico-clônicas - Clônicas - Mioclônicas - Mioclono-tônico-clônicas - Mioclono-atônicas - Atônicas - Espasmos epilépticos **Não motoras (ausências)** - Típicas - Atípicas - Mioclônicas - Mioclônicas palpebrais	Motoras - Tônico-clônicas - Espasmos epilépticos **Não motoras** - Parada comportamental

Epilepsia do Lobo Temporal

- **EPILEPSIA FOCAL (DISPERCEPTIVA) MAIS COMUM NO ADULTO** (40% dos casos).
- **"ESCLEROSE HPOCAMPAL" OU "ESCLEROSE MESIAL TEMPORAL":** o foco epileptogênico está localizado nessa região (hipocampo, amigdala e giro para-hipocampal).
- Fator de risco: convulsão febril na infância
- As crises se caracterizam por **ALTERAÇÃO NO COMPORTAMENTO** (principal apresentação: "o paciente desliga, congela, fica olhando para o nada, com maneirismos faciais", mas também pode haver agressividade, desinibição), com duração de 30 segundos a 2 minutos. Período ictal geralmente dura alguns minutos.
- Pode haver aura, principalmente com sintomas sensitivos.
- 1/3 dos casos evolui para crises tônico-clônicas generalizadas.



Crises Generalizadas

Crise de Ausência

- Também conhecida como "pequeno mal" ou "ausência infantil"
- A criança (5-8 anos) **"APAGA" E DEPOIS VOLTA** (5-25 segundos), podendo ocorrer centenas de vezes ao dia.
- Pode ser acompanhada de componente motor (alteração do tônus, movimentos clônicos), autonômico (palidez, dilatação pupilar, taquicardia) e automatismos. Não ocorrem sintomas pós-ictais (a recuperação pós-crise é imediata).
- Baixo rendimento escolar
- Grande fator desencadeante: **HIPERVENTILAÇÃO**, estresse, hipoglicemia
- 40% também desenvolvem crises tônico-clônicas generalizadas.
- EEG: **COMPLEXOS PONTA-ONDA DE 3 HERTZ.**
- **PROGNÓSTICO: EXCELENTE**
- **Ausência "atípica":** crise de ausência com mudanças de tônus que são mais pronunciadas que na ausência típica ou início e/ou final da crise são graduais, não ocorrendo de forma abrupta.

Crise Atônica

- Perda do tônus muscular
- Muito associada a quedas
- Pode ser deflagrada por sustos

Epilepsia Mioclônica Juvenil (Síndrome de Janz)

- Idade entre 13-20 anos.
- **CRISE GENERALIZADA** ("saltos/pulos") em que pode haver **MANUTENÇÃO DA CONSCIÊNCIA**, mesmo sendo uma crise generalizada.
- Geralmente **JOVENS, AO DESPERTAR**, sendo a **PRIVAÇÃO DO SONO** o principal fator desencadeante.
- EEG: heterogêneos, mas geralmente mostram atividade de pontas e polipontas-onda, bilateral e sincrônica, ou complexos de ponta-onda ritmados com frequência superior a 3 ciclos por segundo (geralmente entre 4-6).

Crise Tônico-Clônica

- "Grande mal"
- Começa tônica (paciente "duro") e depois fica clônica (abalos corporais generalizados)
- Pode haver sialorreia, liberação esfincteriana
- Período pós-ictal: demora uns 30 minutos para o paciente voltar ao normal (tempo de recuperação neuronal)
- Qualquer crise pode terminar como uma tônico clônica generalizada!

ATENÇÃO COM OS SEGUINTES TERMOS

- **Aura:** são sintomas subjetivos (alterações visuais, dormências, disartria) sentidos pelos pacientes **antes** da crise epiléptica.
- **Crise Jacksoniana: propagação dos movimentos clônicos através de partes contíguas do corpo**, **unilateralmente**. Representa a extensão da atividade epiléptica para uma região progressivamente maior do córtex motor. Ocorre, por exemplo, quando a crise se inicia nos dedos e evolui para acometer todo o membro superior.
- **Paralisia de Todd:** paresia localizada durante alguns minutos a muitas horas na região acometida durante a crise epiléptica.
- **Período pós-ictal:** período de transição entre o final de uma crise com perda da consciência até recuperação total da mesma. Pode haver sonolência, afasia, hemianopsia, dormência e paralisia de Todd. Dura de segundos a horas, porém a maioria se recupera dentro de 10-20 minutos.

FATORES QUE DESENCADEIAM CRISES

- Privação do sono, exercício intenso, música alta, menstruação, febre, estímulos luminosos (TV, videogame, luzes piscando).

Diagnóstico:

- Anamnese: importante descartar pseudocrises
- Exames laboratoriais: glicemia, sódio, cálcio, magnésio, função hepática e renal, CEATOX. Punção lombar se suspeita de meningite, encefalite ou em pacientes com HIV.
- EEG: complexo **PONTA ONDA**
- **RNM** (!) ou TC: as indicações são = a partir de 18 anos ou crianças em casos de "anormalidades" na história neurológica pregressa. Em crianças sem nenhum problema neurológico, não precisa imagem!

Tratamento:

- Primeiro conceito: **NÃO COMEÇAR O TRATAMENTO POR CAUSA DE UMA CRISE ÚNICA CRIPTOGÊNICA. EM CASOS DE LESÃO ESTRUTURAL (PRIMEIRA CRISE COM NEUROIMAGEM ALTERADA – TUMOR, SEQUELA DE TCE, ETC), PODEMOS OPTAR POR INICIAR O TRATAMENTO JÁ NA PRIMEIRA CRISE MESMO.**

Como iniciar? **MONOTERAPIA EM DOSE BAIXA** (aumento progressivo)

Quando parar? **MAIS DE 2 ANOS SEM CRISE** (redução gradual)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- ✓ **Droga opção para quase todas as crises:** valproato (ñ pode em gestante) e lamotrigina ("começa devagar e vai subindo aos poucos")
- ✓ **Tônico clônica:** valproato, lamotrigina, levetiracetam
- ✓ **Focal:** carbamazepina, lamotrigina, valproato e levetiracetam.
- ✓ **Lobo temporal:** carmabazepina (!)
- ✓ **Mioclônica, ausência atípica e atônica:** valproato, lamotrigina e topiramato.
- ✓ **Ausência:** etossuximida (não fazer carbamazepina!) > valproato > lamotrigina.

Situação	Considerar	Evitar
Depressão	Lamotrigina	-
Distúrbio Bipolar	Carbamazepina Lamotrigina Oxcarbazepina Valproato	-
Migrânea	Valproato Topiramato	-
Dor Neuropática	Carbamazepina Gabapentina Oxcarbazepina Pregabalina	-
Obesidade	Topiramato	Gabapentina Pregabalina Valproato
Mulher Idade Fértil	Lamotrigina	Valproato Politerapia
Idosos	Gabapentina Lamotrigina	Carbamazepina Fenitoina Fenobarbital Valproato

Obs: o FENOBARBITAL causa muita alteração do comportamento, por isso é droga de segunda/terceira linha, MAS, em crises no período neonatal é a droga de escolha!

Efeitos Colaterais:

- **Lamotrigina:** rash, tremor, diplopia.
- **Topiramato:** emagrecimento, parestesias, confusão mental, ansiedade, tremor, fadiga, anorexia, depressão, nefrolitíase.
- **Valproato:** ganho de peso, alopecia, tremor, anemia aplásica. Não usar na gravidez.
- **Carbamazepina:** diarreia, hiponatremia, rash, prurido, diplopia.
- **Oxcarbazepina:** igual carbamazepina.
- **Fenitoina:** rash cutâneo, Steven-Jonhson, hipertrofia gengival, LES, neuropatia, adenopatia, pseudolinfoma.
- **Vigabatrina:** perda da visão.
- **Etossuximida:** distúrbios do sono, hiperatividade.
- **Menor risco teratogênico:** levetiracetam e lamotrigina.

E a terapia cirúrgica?

- Grande indicação: **CRISES FOCAIS REFRATÁRIAS** e com lesão cerebral identificável ao exame de imagem e comprovadamente relacionada com as crises. Ocorre principalmente na **EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL.** A cirurgia mais comum é a **RESSECÇÃO TEMPORAL ANTERIOR.**

Abordagem das crises:

Estado de Mal Epiléptico

- Crises contínuas ou repetitivas (sem melhora da consciência)
- Conceito clássico: > 30 minutos
- Termo operacional mais aceito: ≥ 5 minutos de crise; ou ≥ 2 crises em recuperação da consciência entre elas.

Obs: na prática, se pegar um paciente com mais de 5 minutos de crise, devo tratar como estado de mal.

Tipos:

- Status epilepticus convulsivo (tônico-clônico)
- Status epilepticus não convulsivo (ausência, focal, confusão mental...)

Tratamento:

- Não se esquecer do BLS
- 1º: glicose 50% + tiamina IV (se não conhecer o caso. Pode fazer mesmo se não for a causa caso não saiba a história)
- 2º: lorazepam 0,1mg/kg IV a 2mg/min ou diazepam IV (01 ampola 10mg) OU retal

Obs: não fazer pela via IM! A absorção é errática! Se não conseguir acesso: midazolam 10mg IM.

Obs: se não houver melhora, pode tentar o diazepam 3-5 minutos após ou o lorazepam 8-10 minutos novamente!

Se não melhorar...

- 3º: fenitoína (hidantal) IV 20mg/kg em 50mg/min, ácido valproico ou levetiracetam

Se não melhorar...

- 4º: fenobarbital IV 20mg/kg

Se não melhorar...

- 5º: anestesia com midazolam, propofol ou pentobarbital IV (paciente intubado)

3. CRISE FEBRIL

O que eu tenho que saber?

IDADE: 3-6 MESES ATÉ 5 ANOS.

"Não é epilepsia! É convulsão! Não há alteração estrutural no córtex que gere um disparo elétrico anômalo! Aqui o córtex da criança é normal! Ocorre dos 3 meses aos 6 anos de acordo com a Academia Americana de Pediatria e de 6 meses aos 5 anos de acordo com o Nelson."

1) PODE ACONTECER DE NOVO?

→ 65% RECORREM SE: MENOR DE 1 ANO OU HISTÓRIA FAMILIAR POSITIVA.

"Imaginem os pais vendo a criança tendo uma convulsão febril. É algo traumático... Quando eles chegarem ao pronto-socorro, qual a primeira coisa que eles vão te perguntar? Se o filho tem epilepsia... E depois? Vão perguntar se isso pode acontecer de novo... Você tem que tranquilizar os pais dessa criança, porque na maioria das vezes, pessoal, não é epilepsia e não vai acontecer de novo, desde que essa convulsão não tenha acontecido em criança muito pequenininha, desde que a história familiar não seja muito positiva! Nesses casos, 65% recorrem!"

2) EEG NORMAL ENTRE CRISES

"Não há epilepsia... O EEG está normal entre as crises! Há epilepsias com EEG normal entre as crises? Há, mas aqui você tá provando que o córtex dessa criança é normal."

3) RELAÇÃO COM A VELOCIDADE DA VARIAÇÃO DA TEMPERATURA ('sobe ou desce muito rápido').

"A convulsão febril, pessoal, acontece não somente porque a temperatura está muito alta! Eu preciso da temperatura muito alta, claro, mas a velocidade com que 'eu cheguei ali em cima' é fundamental para que ocorra a convulsão! Você vê isso na prática... Existem crianças com 41,0 que não convulsionam e outras com 39,3 convulsionando... Essa criança de 39,3 provavelmente deve ter uma história familiar positiva e provavelmente essa febre subiu muito rápido. E olha o conceito... Eu tô falando de velocidade de VARIAÇÃO! Portanto, é variação para cima e para baixo! Quando a temperatura também cai rapidamente, pode haver convulsão também! Cuidado..."

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CONDUTA:

"Você vai ter que olhar em que cenário a criança se encaixa..."

1) ESTÁ CONVULSIONANDO: DIAZEPAM E DEPOIS AVALIA E TRATA A FEBRE. "PRIORIZA A CONVULSÃO**"**

"Se chegou pra você uma criança convulsionando (maioria das vezes é tônico-clônica generalizada) e com febre, qual a prioridade? A convulsão ou a febre? A convulsão... Normalmente nós utilizamos um benzodiazepínico e depois avaliamos e tratamos a febre."

2) NÃO ESTÁ CONVULSIONANDO: AVALIAR CAUSA E TRATAR A FEBRE. "PRIORIZA A FEBRE**"**

"Se a criança fez uma convulsão febril em casa e chegou no pronto-socorro sem convulsão, qual a prioridade? A convulsão que ela teve ou a febre que ela está? É a febre que ela está... E não é pra fazer droga profilática pra impedir outra não, hein. Não é pra fazer diazepam pra prevenir uma próxima crise... É para baixar a febre!"

3) PUNÇÃO LOMBAR? SE < 6 MESES, POSSIBILIDADE DE MENINGITE, CRISE FEBRIL EM VIGENCIA DE ATB, 6 MESES – 1 ANO NÃO VACINADOS PARA PNEUMOCOCO/HAEMOFILOS "Indico mais fortemente quanto pior for o estado vacinal dessa criança"

"Esta besta que vos fala falou com vocês sobre meningite. Eu falei que crianças muito pequenininhas têm meningite sem irritação meníngea. Falei também que em torno de 20-40% dessas crianças podem ter convulsão febril. Então, uma convulsão febril pode ser a manifestação clínica de uma meningite numa criança muito pequena! E aí fica aquela pergunta... Punciona ou não punciona? Pode ser meningite... A gente faz a punção lombar nessa criança se ela tiver menos de 12 meses, mas entendam... Tem um ponto de interrogação ali! O Nelson fala assim: 'A punção lombar está fortemente indicada para criança com menos de 12 meses quanto pior for o estado vacinal dela'. Quanto pior o estado vacinal, maior a chance de ser meningite e maior a indicação de puncionar! Quanto mais vacinada, menor a chance de ser meningite..."

Então... Características clássicas:

- Criança **ENTRE 6 MESES E 5 ANOS.**
- **FEBRE ALTA** e/ou que aumenta rapidamente.
- Duração **MENOR QUE 10 MINUTOS.**
- Crise **GENERALIZADA,** principalmente **TÔNICO-CLÔNICA** ou apenas clônica.
- Período pós-ictal marcado por alteração do nível de consciência.
- Recorrência em 30-50% dos casos.
- **NÃO AUMENTA O RISCO DE EPILEPSIA!**
- Relacionada a **OMA, AMIGDALITES, LARINGITES, EXANTEMA SÚBITO**...
- Crises provocadas por meningite, encefalite, distúrbios metabólicos ou hidroeletrolíticos NÃO SÃO CRISES FEBRIS!

Sinais de alarme para desenvolvimento de epilepsia no futuro:

- Anormalidades no desenvolvimento neurológico.
- Crise focal complexa.
- História familiar de epilepsia.
- Febre com duração < 1 hora antes da convulsão febril.
- Manifestação atípica do episódio convulsivo.
- Crises febris recorrentes.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. ANATOMIA E SEMIOLOGIA APLICADAS NA FRAQUEZA

Fraqueza muscular pode ser problema de:

→ CONDUÇÃO:

- **1º neurônio**: sequela de AVE/TCE, tumor SNC, abscessos, neurotoxo, neuroTB, esclerose múltipla, ELA.
- **2º neurônio:** neuropatia periférica (DM, intoxicação, ↓vitaminas), Guillain-Barré, vasculites, ELA.

→ TRANSMISSÃO:

- **Placa motora:** miastenia/botulismo, Eaton-Lambert

→ ÁREA EFETORA:

- **Músculo:** miosite (droga, infecciosa), dermatopolimiosite, hipertermia maligna, doenças tireoidianas, vasculites. Essas doenças serão vistas na apostila de miopatias!

Classificação da Fraqueza:

Grau 0: músculo não expressa qualquer movimento
Grau 1: miofasciculações, mas nenhum movimento efetivo
Grau 2: não vence a gravidade
Grau 3: vence a gravidade, mas não vence pequenas resistências
Grau 4: vence resistências pequenas
Grau 5: movimento normal, vence grandes resistências

Síndromes Clínicas:

Condução

	1º neurônio "Síndrome Piramidal"	2º neurônio "Neurop Periférica"
Força	Paresia/plegia	Paresia/plegia
Reflexos Tendinosos Profundos	HIPERreflexia Cutaneoabd abolido Cremastérico abolido*	HIPO/Arreflexia Cutaneoabd abolido Cremastérico abolido*
Tônus	Aumentado (espástico) ("rigidez elástica") Sinal do Canivete	Flacidez
Atrofia	Hipotrofia Moderada e Tardia	Atrofia Intensa e Precoce
Babinski Hoffmann Tromner	Presente*	Indiferente
Miofascicul	Ausente	Presente
Marcha Postura	Ceifante: espasticidade do membro inferior Wernicke-Mann: em lesões extensas	Parética/escarvante: "arrastando o pé"

(*) Extensão do hálux = "OLHA PARA CIMA" = problema no 1º neurônio!

(*) O reflexos cutaneoabdominal e cremastérico (superficiais) precisam da integridade da via piramidal para ocorrer e por isso estão abolidos!

(*) Hoffmann: equivalente do Babinski no membro superior. Corresponde a oposição do polegar e dedo mínimo após súbita flexão da falange distal do dedo médio. Em Tromner esperamos a mesmoa resposta, mas após um golpe de baixo para cima sobre a mesma falange.

Outros achados da síndrome piramidal:

CLÔNUS: contrações musculares repetitivas após estiramento do tendão de Aquiles ou quadríceps.
SINCINESIAS: surgimento de movimentos anormais nos membros deficitários quando o paciente executa algum movimento. Ex: contração da mão no lado afetado quando fecha a mão no lado normal.
POLICINESIA: movimentação múltipla do membro em que um reflexo está sendo testado.
SINREFLEXIA: resposta do membro contralateral a um teste de reflexo.
Obs: Parkinson = reflexos e força NORMAIS! Não há lesão em 1º ou 2º neurônio motor! O problema é EXTRAPIRAMIDAL!
Obs: a síndrome piramidal ocorre por lesões nos tratos corticoespinhal, corticorreticuloespinhal e corticorubroespinhal, mas o sinal de Babinski ocorre exclusivamente por lesão das fibras corticoespinhais.

POSTURA DE WERNICKE-MANN: encontrada nas lesões extensas (geralmente por AVE) que determinam acometimento fasciobraquiocural. Flezão do MS e extensão do MI.

2. DOENÇAS DESMIELINIZANTES

Esclerose Múltipla

Conceitos:

- Doença autoimune mais comum em mulheres em idade fértil
- É uma doença **DESMIELINIZANTE DO SNC** (contra a substância branca [bainha de mielina]). Fatores envolvidos na patogênese: genética, vírus Epstein-Barr na infância, zonas temperadas e frias, deficiência de vitamina D, pouca exposição solar. **NÃO HÁ ASSOCIAÇÃO COM VACINAS!**

Clínica:

"É uma bagunça neurológica (lúpus do SNC). Pega qualquer axônio!"

- **NEURITE ÓPTICA:** diminuição da acuidade visual, papilite, dor à movimentação ocular
- **SÍNDROME DO 1º NEURÔNIO MOTOR** (piramidal)
- **SINTOMAS SENSITIVOS**

"Essas 3 são as manifestações mais comuns da neurite óptica. Aliás, em prova, mulher jovem que começa a perder a visão deve ser EM."

- **Sinais medulares** (paraplegia/tetraplegia) ou cerebelares (tremor)
- Se lesão em tronco: diplopia, disartria, disfonia.
- **Incontinência urinária**
- **Neuralgia do trigêmio** (paciente jovem com neuralgia do trigêmio é EM até que se prove o contrário)
- **Sintomas de Uhtoff** (sintomas pioram com o calor/exercícios/febre)
- **Sinal de Lhermitte** (choque elétrico "descendo pelas costas" ao flexionar o pescoço)
- **Oftalmoplegia internuclear:** comprometimento da adução do olho por lesão do fascículo longitudinal medial ipsilateral.

Como caracterizar um SURTO?

- É o aparecimento de um sintoma neurológico **NOVO OU PIORA DE UM JÁ EXISTENTE,** com **DURAÇÃO MÍNIMA DE 24 HORAS**. Cuidado com os falsos surtos, como infecções, calor excessivo, febre e outros que podem piorar o doente, mas sem caracterizar um surto.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

E na gestação? Como é doença de mulheres jovens, tem que saber! **Melhora no final e piora nos 3 meses seguintes ao parto**.

Diagnóstico:

- **Clínica:** "doença disseminada no tempo e no espaço". **SURTA-REMITE-SURTA-REMITE.**
- **Líquor: BANDAS OLIGOCLONAIS DE IGG↑ E IGG↑** (só é aumentada no LCR!)
- **Potenciais evocados:** alterados em 80-90% dos pacientes. O achado que sugere a desmielinização é o **ATRASO ACENTUADO NA LATÊNCIA DE UM COMPONENTE ESPECÍFICO DO PE.**
- **RNM: LESÕES HIPERINTENSAS EM T2/MÚLTIPLAS PLACAS DESMIELINIZANTES (DEDOS DE DAWSON)** acometendo pelo menos duas das seguintes áreas: periventricular, justacortical, infratentorial e medula espinhal.

Tratamento:

- **Surto: CORTICOIDE/PLASMAFÉRESE**
  - ✓ Pulsoterapia com metilpred IV 500-1000mg 3-5 dias seguida ou não por 2 semanas de prednisona oral.
  - ✓ Plasmaférese é opção para pacientes com disfunção neurológica grave pouco responsiva ao corticoide.
- **Manutenção: interferon/glatirâmer/azatioprina/natalizumab**
- **DARMS:** alemtuzumab, dimetil fumarato, fingolimod (+ comodidade), glatiramer, interferon (+ segurança), natalizumab (+ eficácia), ocrelizumab e teriflunomida.

Prognóstico

- É muito **VARIÁVEL!**
- Associados a boom prognóstico: início em adulto jovem, sexo feminino, menos de 2 recidivas no primeiro ano, grande espaço entre os surtos, poucas manifestações motoras.

Doença de Devic ou Neuromielite Óptica (NMO)

Conceitos:

- Combinação de **NEURITE ÓPTICA BILATERAL** e **MIELOPATIA CERVICAL.** É como se fosse uma forma de esclerose múltipla limitada a essas duas regiões, inclusive com **RECIDIVA E REMISSÕES.**
- Mais frequente em **MULHERES (3:1).**

Clínica:

- Acometimento **UNI/BILATERAL** do nervo óptico, podendo levar a perda visual grave, o que é incomum na EM.
- **MIELITE**, que pode ser transversa (incomum na EM), geralmente com acometimento de mais de 3 segmentos vertebrais contínuos, geralmente manifesta por **PARAPLEGIA + NÍVEL SENSITIVO + DISFUNÇÃO AUTONÔMICA.**
- Lesões cerebrais podem estar presentes, provocando: **VÔMITOS, SOLUÇOS INCOERCÍVEIS, SINAL FOCAL, ENCEFALOPATIA, EPILEPSIA, DISAUTONOMIAS.**
- **ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS AUTOIMUNES** em 40% dos casos (LES, vasculites, Sjogren, miastenia).
- Sintomas progressivos não são comuns.

Diagnóstico:

- **CLÍNICO!** Dado por neurite óptica + mielite e pelo menos 2 dos seguintes: lesão contínua da ME na RM estendendo-se por pelo menos 3 segmentos; RM cerebral não característica de EM; presença de **AQUAPORINA 4 (NMO-IgG),** detectável em mais de 70% dos casos. Pode aparecer bandas oligoclonais de IgG, apesar de menos comum.

Tratamento:

- **Surto: CORTICOIDE** com ou sem **PLASMAFÉRESE.**
- **Manutenção: eculizumab, inebilizumab ou satralizumab. Opções: micofenolato** ou **azatioprina.**
- Interferon-beta NÃO! Ineficaz e pode levar a recaídas!

Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM)

Conceitos:

- Doença autoimune desmielinizante do SNC **SEGUIDA DE UMA INFECÇÃO OU VACINAÇÃO**, sendo mais comum em **CRIANÇAS.**
- O fator desencadeante mais importante é a infecção, com destaque para as doenças exantemáticas, EBV, herpes simples, influenze, herpes-6, HIV e micoplasma.

Clínica:

- Início **POUCOS DIAS A DOIS MESES** após infecção/vacinação, com **MÉDIA DE 26 DIAS.**
- **BAGUNÇA NEUROLÓGICA:** hemiparesia, Babinski, hiperreflexia, hipoestesia, retenção urinária, manifestações extrapiramidais, lesão bilateral do nervo óptico, etc.
- **SINAIS DE ENCEFALITE:** febre, cefaleia, irritação meníngea, convusões, letargia, podendo ocorrer até coma.
- Se apresentação aguda grave: **LEUCOENCEFALOPATIA HEMORRÁGICA AGUDA**. Aparece **LOGO APÓS** o fator deflagrador, levando rapidamente ao coma.

Diagnóstico:

- **CLÍNICA + RM** (achados desmielinizantes normalmente simétricos) + **LÍQUOR** (proteína alta, pleocitose as custas de linfóticos, podendo haver bandas oligoclonais de IG).

Tratamento:

- **CORTICOIDE > Plasmaférese/Imunoglobulina.**
- A maioria apresenta melhora com o tratamento, com resposta completa em 10-45% dos pacientes. Pode haver recaída, mas não é comum.

3. NEUROPATIA PERIFÉRICA

Causas?

Macete...

N: nutricional
E: endócrina (DM)
U: uremia
R: reumatológica (vasculites, principalmente)
O: oncológica
P: porfiria
A: amiloidose
T: trauma
I: infecciosa
A: álcool
S: síndrome de Guillain Barré

Pontos importantes:

- **Velocidade de instalação:** aguda (< 1 semana), subaguda ou crônica (> 1 mês).
- **Tipo:** motora, sensitiva ou mista.
- **Padrão:** polineuropatia (simétrica), mononeuropatia ou mononeuropatia múltipla (assimétrica – típico de vasculites).
- **Fisiopatologia:** acometimento de bainha de mielina, axônio ou misto.

Diagnóstico:

- É **CLÍNICO!** Em algumas situações podemos lançar mão da **ELETRONEUROMIOGRAFIA!** Logo após a caracterização do quadro clínico e a classificação do padrão de acometimento (polineuropatia, mononeuropatia, mononeuropatia múltipla), é essencial! Biópsia do nervo é última medida, quando os testes laboratoriais não conseguirem determinar a etiologia.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Síndrome de Guillain Barré

Conceitos:

- Distúrbio do 2º neurônio (**NEUROPATIA PERIFÉRICA**)
- Predomina em **HOMENS** (1,5x)
- Doença autoimune **PÓS-INFECCIOSA** principalmente relacionada ao **CAMPYLOBACTER JEJUNI** e contra a **BAINHA DE MIELINA DO NERVO PERIFÉRICO**. Outras infecções associadas: mycoplasma, EBV, CMV, HTLV, HSV, zika e diversos outros vírus respiratórios.

Clínica:

- **FRAQUEZA FLÁCIDA** ("paraparesia"), **ARREFLEXA, SIMÉTRICA E ASCENDENTE**. Tempo varia! Pode ser **AGUDO ou HIPERAGUDO**. Em poucos casos também pode ser assimétrica.
- **DISAUTONOMIA** (arritmia, hipotensão, retenção urinária).
- **SENSIBILIDADE E ESFÍNCTERES GERALMENTE** (geralmente, mas podem estar presentes!) **PRESERVADOS** (quando há acometimento, costuma ser apenas parestesia da planta dos pés)
- **AUSÊNCIA DE ATROFIA MUSCULAR SIGNIFICATIVA** porque o quadro é agudo e autolimitado (cai em prova direto)
- Pode pegar nervo craniano (do 3º ao 12º par) → podemos encontrar **disfagia, disartria, disfonia e paralisia facial periférica**.
- Pode evoluir com **LASEGUE POSITIVO** (pode acometer raiz nervosa).
- **LOMBALGIA** ao diagnóstico é comum! **DOR NEUROPÁTICA** também.
- **NÃO HÁ FEBRE E SINTOMAS CONSTITUCIONAIS!**
- Principal causa de óbito: insuficiência respiratória por paralisia diafragmática

Diagnóstico:

- **DISSOCIAÇÃO PROTEINOCITOLÓGICA** NO LCR (apareceu isso em prova, pode marcar Guillain Barré). O aumento máximo de proteínas no LCR acontece 4-6 semanas após o início dos sintomas da doença. **LCR NORMAL NA PRIMEIRA SEMANA NÃO EXCLUI O DIAGNÓSTICO**, pois em 50% dos casos pode estar normal nessa fase! Celularidade > 50 células/mm3 devem nos levar a pensar em outro diagnóstico!

Obs: em pacientes HIV+, pode haver hiperproteinorraquia com aumento da celularidade!

- Eletroneuromiografia: **PADRÃO DESMIELINIZANTE**

Tratamento:

- Internar em UTI! A qualquer momento pode se instalar uma insuficiência respiratória!
- **PLASMAFÉRESE OU IMUNOGLOBULINA** (os benefícios de ambas são idênticos, mas se cair em prova, marque imunoglobulina)
- **CORTICOIDE NÃO!** Não há benefício...

Preditores de falência respiratória:

- **Clínicos: incapaz de tossir, sustentar a cabeça, ficar de pé ou elevar os ombros**.
- **Ventilatórios:** capacidade vital < 20, pressão inspiratória máxima < 30, pressão expiratória máxima < 40, volume corrente < 5.

Evolução e Prognóstico:

- **DOENÇA AUTOLIMITADA!** O paciente costuma ter um plateau por 2-4 semanas e depois evolui com melhora que pode durar desde alguns meses até mais de 1 ano. Até 6 meses, a maioria é capaz de andar. Apenas 10-20% ficam com incapacidade permanente.
- **Fatores associados a pior prognóstico:** idosos, evolução rápida, necessidade de VM, doença precedida por diarreia, lesão axonal motora e sensorial proximal grave.

Evoluções Atípicas:

- **Doença recidivante:** até 10%, Novo tratamento pode ser eficiente.
- **Doença crônica**: < 5%.

Variantes:

Síndrome de Miller-Fisher:

- ✓ Oftalmoplegia ou oftalmoparesia (paralisia ou fraqueza da musculatura ocular), ataxia de marcha e arreflexia generalizada.
- ✓ Alguns pacientes apresentam pupilas dilatadas e fixas.
- ✓ Anticorpos anti-GQ1b positivo em 90% dos casos.

Encefalite de Bickerstaff

- ✓ Encefalite do tronco encefálico, hiperreflexia, oftalmoplegia e ataxia.
- ✓ Anticorpos anti-GQ1b positivo
- ✓ Pode responder a imunoglobulina e plasmaférese.

Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC)

- Quadro clínico, patológico e laboratorial **SEMELHANTES À SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ, COM A DIFERENÇA DE SUA EVOLUÇÃO CRÔNICA.**
- Segundo o Harrison, PDIC deve ser considerada quando a SGB evolui por **MAIS DE 9 MESES** após o início do quadro ou quando ocorrem **MAIS DE 3 RECIDIVAS.**
- Manifestações **SENSITIVAS e MOTORAS SIMÉTRICOS** estão presentes.
- Diagnóstico e tratamento: **MESMA COISA DE SGB (IMUNOGLOBULINA/PLASMAFÉRESE)**, mas o **CORTICOIDE PODE TER BENEFÍCIO! Se refratário:** imunossupressores, como azatioprina, MTX, ciclosporina e ciclofosfamida. Rituximab em estudo mostrou benefício. Infliximab não mostrou benefício.

Neuropatia diabética

→ **POLIneuropatia SIMÉTRICA e DISTAL (“LUVAS E BOTAS”)**

- Mais comum
- **PERDA PRINCIPALMENTE SENSITIVA** ("perda da sensibilidade protetora")
- Pé diabético ("principal causa de amputação não traumática")
- Rastreamento: diapasão/monofilamento/martelo

Conduta:

- Controle glicêmico + **AMITRIPTILINA** (evitar em idoso e disfunção cardíaca), **GAPAPENTINA, PREGABALINA, VENLAFAXINA, DULOXETINA** (podem ser utilizados para a dor neuropática). Evitar opioides! Efeito da gabapentina é polêmico.

→ **Outras formas**

- MONOneuropatia: mediano, III e VI par
  - ✓ Nervo mais acometido: mediano
  - ✓ Par craniano mais acometido: III (oculomotor) e VII (facial)
  - ✓ Lesão de III par em diabetes x outras causas: no DM, a lesão é parcial e há AUSÊNCIA DE MIDRÍASE
    "Se tem midríase, desconfie que esse acometimento de oculomotor não é pelo diabetes!"
- **DISAUTONOMIA:** cardiovascular (hipotensão postural); TGI (gastoparesia, dispepsia, diarreia); genito-urinária (disfunção erétil, incontinência urinária); periférica (desidratação).
- **AMIOTROFIA DIABÉTICA:** plexopatia lombosacral caracterizada por acometimento agudo, assimétrico e doloroso, seguidos de fraqueza envolvendo a região proximal das pernas (distal é incomum), disautonomia e perda de peso. Regride parcialmente ou totalmente em alguns meses.

Conduta:

- **FLUDROCORTISONA** (cardiovascular), **BROMOPRIDA** (TGI), **SILDENAFIL** (disfunção erétil)... Depende do tipo de disautonomia! Para amiotrofia, corticoide IG, ciclocosfamida e plasmaférese são opções.
- Neuropatia dolorosa: **VENLAFAXINA, DULOXETINA, TRICÍCLICOS, GABAPENTINA, PREGABALINA. Evitar opioides!**
- Mais detalhes serão vistos no módulo de endócrino.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Neuropatia do Nervo Mediano

- O nervo mediano emerge do plexo braquial, sendo formado pelas raízes **C6, C7, C8 e T1**. As raízes C6 e C7 são sensitivas, enquanto C8 e T1 são motoras. A inervação sensitiva engloba a região tenar, os três primeiros dedos até metade do quarto dedo.

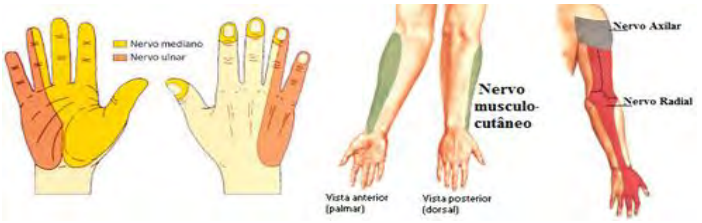
- A parte motora é responsável por pronar o antebraço, flexão dos três primeiros dedos e oponência do polegar.
- A grande causa da lesão desse nervo é a **SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO,** visto que ao penetrar pela mão ele passa por dentro desse canal.

Síndrome do Túnel do Carpo

- Comum no **ADULTO.** Mais frequente em **MULHERES** (3:1).
- Fatores de risco: **obesidade, gravidez, DM, artrite reumatoide, hipotireoidismo, atividade ocupacional, genética, trauma**...
- Clínica: dor ou parestesia no território mediano, que pioram a noite, podendo acordar o paciente. Pode haver irradiação para ombro e antebraço.
- Diagnóstico: clínica + **PHALEN/TINEL** + ENMG (não é obrigatória) + imagem suspeita de alguma lesão estrutural (tumor, deformidade articular... Também não é obrigatória).
- Tratamento: se lesão leve-moderada (mostrada pela ENMG), usar **CORTICOIDE LOCAL E ORAL**; se lesão grave: **DESCOMPRESSÃO CIRÚRGICA** (exceto grávida). **NÃO ESTÁ INDICADO O USO DE AINES.**

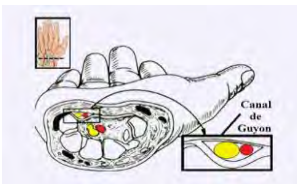
Neuropatia Ulnar

- O nervo ulnar é derivado das raízes **C7, C8 e T1**. É um nervo sensitivo e motor. Sua



- Sua parte sensitiva inerva a região mostrada acima. A inervação motora engloba: flexão e adução do punho, flexão das primeiras falanges, músculos interósseos (adução e abdução dos dedos), adução do polegar e movimento do dedo mínimo,
- Clínica: **GARRA ULNAR** (4º e 5º dedos com a falange proximal em extensão e as outras em flexão). **ATROFIA ENTRE 1º e 2º DEDO NA REGIÃO HIPOTENAR. IMPOSSIBILIDADE DE FLEXÃO E ADUÇÃO DO PUNHO** e perda da inervação sensitiva na região acima.
- Principais causas: **LESÕES NO COTOVELO.**
- Diagnóstico: clínica + ENMG + imagem (se suspeita de lesão estrutural).
- Tratamento: **FISIOTERAPIA.** Refratário: cirurgia.

Síndrome do Canal de Guyon



- Representa a lesão no nervo ulnar por compressão do mesmo no canal de Guyon. Esse canal está **localizado entre os ossos psiforme e hamato**.
- Clínica: perda sensitiva na região do nervo e **FRAQUEZA COM ATROFIA DA MUSCULATURA INTRÍNSECA DA MÃO**. Como a lesão é depois do punho, **NÃO AFETARÁ O MOVIMENTO DESTE E NÃO LEVARÁ A FAMOSA MÃO/GARRA ULNAR**, que ocorre quando a lesão se encontra no cotovelo. Ou seja, **NÃO PEGA PUNHO!** Só pega mão! **Então...**

- ✓ **Nervo ulnar + cotovelo:** mão e punho prejudicados!
- ✓ **Nervo ulnar + Guyon:** só mão prejudicada!

Neuropatia do Nervo Radial

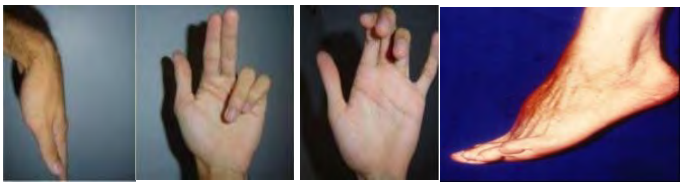
- Leva a "**MÃO CAÍDA**" por fraqueza dos músculos extensores da mão, do antebraço, dos dedos e do braquirradial. O território da alterações sensitivas está em rosa na foto abaixo,
- Causas principais: **FRATURA DO ÚMERO E EPICONDILITE.**

Neuropatia do Nervo Fibular Comum

- Leva ao **"PÉ CAÍDO",** por paralisia da flexão dorsal e abdução do pé, assim como paralisia da extensão dos dedos.

Neuropatia do Nervo Tibial Posterior

- É o nervo acometido na **SÍNDROME DO TÚNEL DO TARSO.** Caracterizada por dor no pé, tornozelo e sensação de queimação ou parestesia plantar. Fraqueza muscular e incomum.



4. LESÃO DE NERVOS CRANIANOS

Paralisia de Bell

Conceitos:

- Forma mais comum de **PARALISIA DO NERVO FACIAL** (50%).
- Principal causa conhecida: **VÍRUS HERPES SIMPLES**, seguida da reativação do vírus varicela-zooster (herpes zoster). Outros vírus também estão implicados, como CMV, EBV, adenovírus, coxsackie, etc.
- Fatores de risco: **GRAVIDEZ e DIABETES.**

Clínica:

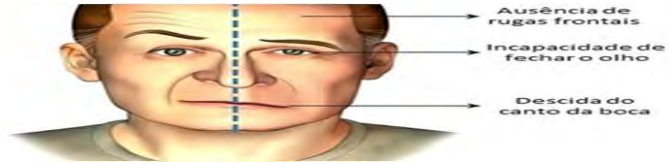
- Início **ABRUPTO**. Otalgia, perda da sensibilidade gustativa, hiperacusia + **PERDA DOS SULCOS DA TESTA** (não consegue franzir) + **DESVIO DA COMISSURA LABIAL PARA O LADO NÃO AFETADO + INCAPACIDADE DE FECHAR O OLHO** do lado afetado. Ou seja, paralisia COMPLETA! PEriférica = PEga tudo!
- Cerca de 80% dos pacientes se recuperam em algumas semanas e a presença de paralisia incompleta na primeira semana é o melhor indicador de bom prognóstico.

Diagnóstico:

- **CLÍNICA** + exclusão de outras causas, como Guillain-Barré. **Exame neurológico normal** (exceto o do VII par).

Tratamento:

- Proteção ocular: fitas para manter o olho fechado durante o sono e lágrima artificial.
- Massagem na musculatura da face.
- **CORTICOIDE: PREDNISONA 60-80MG/DIA POR 5 DIAS, COM DIMINUIÇÃO DA DOSE ATÉ ENCERRAR O USO POR MAIS 5 DIAS**.
- **VALACICLOVIR (PREFERENCIAL) OU ACICLOVIR NOS CASOS GRAVES**. Deve ser feito associado com corticoide.



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Síndrome de Hamsey-Hunt

Conceitos:

- Caracterizada por uma **PARALISIA FACIAL PERIFÉRICA SEVERA** causada pela **REATIVAÇÃO DO VÍRUS HERPES-ZOOSTER** no **GÂNGLIO GENICULADO DO NERVO FACIAL**. É a segunda causa mais comum de paralisia facial periférica.

Clínica:

- **OTALGIA** costuma **PRECEDER** um dia a paralisia.
- **VESÍCULAS NO CANAL AUDITIVO EXTERNO**, faringe ou mastoide.
- Pode haver **VERTIGEM.**
- Outros nervos cranianos podem ser acometidos: frequentemente o V e o VIII.

Tratamento:

- **MESMAS MEDIDAS DA PARALISIA DE BELL + VALACICLOVIR OU ACICLOVIR.**

Figure 1. (left) Left upper and lower motor facial paralysis.

Figure 2. (above) Cutaneous erythematous vesicular eruption and swelling of ipsilateral left ear.

5. DOENÇAS DA PLACA MOTORA

Transmissão (Placa Motora)

- Fraqueza que piora com o movimento repetitivo: **FATIGABILIDADE**
- **MINGAZINI POSITIVO:** braços estendidos
- **NÃO HÁ ALTERAÇÃO DE SENSIBILIDADE, COORDENAÇÃO OU EQUILÍBRIO!**

"Por proximidade do neurônio motor com algumas áreas sensitivas, também pode haver alterações de sensibilidade, mas não é o que acontece aqui!"

Miastenia Gravis

Conceitos:

- Distúrbio da placa motora **(+ COMUM).**
- Distribuição bimodal: 10-30 anos (mulheres) e 50-70 anos (homens). **MULHER JOVEM e HOMEM IDOSO!**
- Doença autoimune (**ANTIRRECEPTOR DA ACETILCOLINA**)

Clínica:

- **FRAQUEZA + FATIGABILIDADE** (após estimulação repetitiva)
- Acorda bem e **VAI PIORANDO AO LONGO DO DIA.**
  -- **Forma ocular** (mais comum): **PTOSE, DIPLOPIA, OFTALMOPARESIA**

  -- **Forma generalizada:** começa no olho, evolui para musculatura bulbar (**DIFICULDADE PARA FALAR, ENGOLIR**) e depois para musculatura proximal dos membros (**DIFICULDADE PARA ELEVAR OS BRAÇOS**). Locais incomuns de fraqueza: pescoço, face, respiratória e distal dos membros.
- Agudizações (crises miastênicas): fraqueza da musculatura diafragmática (insuficiência respiratória)
- **SENSIBILIDADE NORMAL**
- **PUPILAS NORMAIS** (o acometimento é de musculatura extrínseca)
- Melhora pela manhã e com repouso
- **TIMO ANORMAL (75%):** timoma ou hiperplasia do timo podem estar associados.

Pontos Importantes:

- A doença **EVOLUI DE FORMA VARIADA**. Exacerbações e remissões podem ocorrer, sobretudo nos primeiros anos da doença.
- Existe **ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS AUTOIMUNES**, como tireoidite, AR e LES.

A FATIGABILIDADE NA PRÁTICA (TESTES POSSÍVEIS)	
Pedir para olhar fixo para teto 2m	Ocorre acentuação da ptose
Pedir para manter braços estendidos Por 2 minutos	Provavelmente os braços cairão
Pedir para passar da posição deitado Para sentado	Provavelmente será difícil sem ajuda dos braços e mais difícil ainda o movimento
Pedir para levantar da cadeira	Pode ser possível apenas uma vez
Pedir ao paciente abrir e fechar mãos	Pode ser possível no início e depois surge fraqueza
Pedir ao paciente pular num pé só	Apenas alguns pulos são obtidos
Pedir para subir um lance de escadas	Quanto mais sobe, mais difícil fica
Pedir para contar até 10	A disfonia surge aos poucos

Diagnóstico:

- **Eletroneuromiografia: POTENCIAL DECREMENTAL** ("quanto mais o músculo é estimulado, mais fraco vai ficando")

Obs: a **ENMG de FIBRA ÚNICA** é o método MAIS SENSÍVEL. Se o paciente já estiver em uso de alguma droga anticolinesterásica, esta deve ser suspenda no mínimo 6 horas antes do exame.

- **Anticorpos:**
  -- **ANTI-ACH-R** (grande anticorpo da doença/maior relação com timoma)
  -- **ANTI-MUSK** (só na forma generalizada/pouca relação com timoma)
  -- **ANTI-LRP4** (mulheres jovens com quadro leve, outros anticorpos negativos)
  -- A positividade desses anticorpos praticamente confirma o diagnóstico, mas a sua negatividade não o exclui! Outro ponto: seus títulos não se correlacionam com a severidade da doença! Por outro lado, sua queda com a terapia se relaciona bem com a melhora clínica.
- **Outros: TC/RNM DE TÓRAX** para avaliar o timo. **CRÂNIO** para excluir processo expansivo intracraniano no caso de manifestação apenas ocular. **FUNÇÃO TIREOIDIANA** para excluir tireoidite autoimune/Graves.
- **Testes clínicos:**
  -- **TESTE DA ANTICOLINESTERASE (EDROFÔNIO):** o uso de edrofônio parenteral aumenta os níveis de acetilcolina e melhora a fraqueza rapidamente. Teste é contraindicado em pacientes com doença cardiovascular ou asma, pois pode gerar sintomas colinérgicos sistêmicos, como salivação, bradicardia e broncoespasmo.
  -- **TESTE DO GELO**: também melhora a fraqueza

Tratamento:

- **PIRIDOSTIGMINA 30mg 3x/dia** e vai titulando (anticolinesterásico de ação periférica) + **TIMECTOMIA** (se < 60 anos com forma generalizada ou timoma).
- **Se não houver melhora: IMUNOSSUPRESSOR** (prednisona, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, rituximab).
- **Crise colinérgica: pacientes utilizando doses muito altas de anticolinesterásicos podem paradoxalmente apresentar piora da força muscular**. A grande dúvida nesse caso é como diferenciar esta crise de uma exacerbação da própria miastenia. Muitas vezes o esclarecimento não será fácil, mas a interrupção temporária dos agentes anticolinesterásicos pode ajudar.
- **Na urgência (crise miastênica) ou até imunossupressor, caso utilizado, surta efeito: IMUNOGLOBULINA OU PLASMAFÉRESE.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

PACIENTES MIASTÊNICOS DEVEM EVITAR ALGUNS MEDICAMENTOS!	
ANTIBIÓTICOS	**Aminoglicosídeos, quinolonas, clindamicina, macrolídeos**
ANTI-HIPERTENSIVOS/ARRITMICOS	**Betabloqueadores, quinidina, procainamida, verapamil, lidocaína**
AÇÃO NO SNC	**Fenitoína, clorpromazina, lítio, relaxantes musculares cucare**
OUTROS	**Magnésio, D-penicilamina, cloroquina, mefioquina, toxina botulínica**

Classicamente, **AMINOGLICOSÍDEOS** são as drogas que mais caem!

Crise Miastênica

O que é? Mais grave complicação da miastenia, definida como uma **EXACERBAÇÃO DA FRAQUEZA MUSCULAR** suficiente para colocar em risco a vida do paciente. Na maioria das vezes, consiste em **INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA** causada por fraqueza do diafragma e músculos intercostais.

Por que ocorre? Os principais fatores desencadeantes são **INFECÇÃO** (+ comum), drogas, estresse emocional e cirurgia. A avaliação seriada da **CAPACIDADE VITAL FORÇADA** é o melhor parâmetro para avaliar a evolução da fraqueza respiratória.

Como tratar? Removendo fatores precipitantes + UTI + **PLASMAFÉRESE OU IMUNOGLOBULIN EV + RETIRAR ANTICOLINESTERÁSICOS** pela possibilidade de crise colinérgica. Mortalidade de 5%.

Síndrome de Eaton Lambert

Conceitos:

- Distúrbio da placa motora
- Doença autoimune (**ANTIRRECEPTOR DO CANAL DE CÁLCIO**)
- Em 50% dos casos é uma síndrome paraneoplásica (principalmente CA de pulmão oat-cell)

Clínica:

- **FRAQUEZA + FATIGABILIDADE**, maaas...
  -- **MUSCULATURA AFETADA: PROXIMAL DE MMII** (simétrica), **MUSCULATURA DA FACE, PTOSE**
  -- **MANIFESTAÇÕES AUTONÔMICAS** (hipotensão postural, sudorese, taquicardia, etc)
  -- O paciente vai **MELHORANDO AO LONGO DO DIA** (o oposto da miastenia!)

Diagnóstico:

- **Eletroneuromiografia: POTENCIAL INCREMENTAL** ("vai ganhando força com o movimento repetitivo" → é o oposto da miastenia)
- **Anticorpo**: **ANTICANAL DE CÁLCIO P/Q-VGCC**

Tratamento:

- **AMIFAMPRIDINA**, um bloqueador dos canais de potássio.
- **Na indisponibilidade: GUANIDINA, AMINOPIRIDINAS E PIRIDOSTIGMINA**.
- **Se não houver melhora: PLASMAFÉRESE OU IMUNOGLOBULINA EV. CORTICOIDES E IMUNOSSUPRESSORES** orais também são opção.

Ambos podem causar FRAQUEZA MUSCULAR, DIPLOPIA E PTOSE PALPEBRAL!	
MIASTENIA GRAVIS	**EATON-LAMBERT**
Reflexos normais	Reflexos reduzidos ou ausentes
Ausência de manifestações autonômicas	Apresentam manifestações autonômicas, como boca seca e hipotensão postural
Respostas decrementais à estimulação nervosa repetida (pioram ao longo do dia)	Respostas incrementais à estimulação nervosa repetida (melhoram ao longo do dia)
Anticorpos: anti-AchR e anti-MuSK	Anticorpos anticanais de cálcio P/Q-VGCC

Botulismo

Conceitos:

- Causado pela neurotoxina do Clostridium botulinum (A e B), que promove uma **LIGAÇÃO IRREVERSÍVEL COM O RECEPTOR DA ACETILCOLINA**

Tipos:

- Via alimentos contaminados (conservas, carnes).
- Via feridas
- Forma intestinal (ou infantil): possui relação com o MEL

Clínica:

- **PARALISIA FLÁCIDA SIMÉTRICA DESCENDENTE (OLHO > GARGANTA > PESCOÇO > DIAFRAGMA > MMII).**
- O diagnóstico deve ser precoce, pois da feita que pega diafragma, sabe Deus quando vamos tirar o paciente de IOT
- **5 D'S: DESCENDENTE, DIPLOPIA, DISFONIA, DISFAGIA, DISARTRIA**
- **ALTERAÇÃO PUPILAR (REFLEXOS DIMINUÍDOS), PTOSE PALPEBRAL, NÁUSEAS, VÔMITOS, DOR ABDOMINAL**. Íleo paralítico, constipação, retenção urinária, tonteira, visão turva, boca seca.
- **NÃO HÁ ALTERAÇÃO DE SENSIBILIDADE!**

Diagnóstico:

- Achar o microorganismo (ex: cultura de ferida) ou toxina nos vômitos, suco gástrico ou fezes.

Tratamento:

- **Via alimentos: ANTITOXINA EQUINA**. Não há benefício de ATB.
- **Via feridas: ANTITOXINA EQUINA + ATB** (penicilina cristalina)
- **Forma intestinal (infantil): IMUNOGLOBULINA BOTULÍNICA HUMANA.**
- **Importante:** não devemos usar antibiótico na forma alimentar e intestinal, pois nesses casos a destruição maciça do C.botulinum no trato intestinal está associada a um aumento da liberação local e da absorção mucosa da toxina.

Pontos Importantes:

- Doença do tipo A é mais grave e letal. Letalidade atual de 7,5% na forma alimentar. Alguns permanecem com sintomas por 1 ano. **HÁ UMA VACINA PENTAVALENTE** (tipos A e E) **DISPONÍVEL PARA INDIVÍDUOS MUITOS EXPOSTOS.**

Esclerose Lateral Amniotrófica

Conceitos:

- Doença **DEGENERATIVA DO 1º E 2º NEURÔNIOS MOTORES ASSIMÉTRICA** ("não lesa os dois neurônios ao mesmo tempo")

Clínica:

- **FRAQUEZA**
- 1º neurônio: **BABINSKI, ESPASTICIDADE E HIPERREFLEXIA**
- 2º neurônio: **ATROFIA, MIOFASCICULAÇÕES E CÂIMBRAS**

"Em prova, se aparecer miofasciculações, pense imediatamente em ELA."

- Quadro **PROGRESSIVO** (em 2-3 anos de evolução, o paciente só deve estar mexendo o olho e controlando o esfíncter)
- **NÃO HÁ: ALTERAÇÃO SENSITIVA (!), ALTERAÇÃO NA MOTILIDADE OCULAR, ALTERAÇÃO ESFINCTERIANA, DÉFICIT COGNITIVO**

Diagnóstico: exclusão

Tratamento: suporte + **RILUZOL/EDAVARONE** (aumenta um pouco a sobrevida)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

GERIATRIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DO ENVELHECIMENTO

Conceitos

- Pela OMS, são considerados **IDOSOS** aqueles com **> 60 anos** para os países em desenvolvimento e **> 65 anos** nos desenvolvidos.
- Dentro do grupo das pessoas idosas, aquele que mais cresce é o de idade **≥ 80 anos**, os chamados "muito idosos, mais idosos ou velhice avançada".

Alterações Fisiológicas do Envelhecimento

→ **Cerebrais (insuficiência cerebral)**
- Alteração de neurotransmissores/atrofia cerebral
- Aumento do volume dos ventrículos e diâmetro do crânio

→ **Cardiovasculares/Pulmonares (imobilidade)**
- Alterações reflexas: mais susceptíveis a hipotensão, bradicardia
- ↑Rigidez: vaso, ventrículo (IC diastólica) e parede torácica
- ↓Músculos respiratórios e função mucociliar, ↑espaço morto, **DIMINUIÇÃO NA RELAÇÃO VEF1/CVF, AUMENTO DA COMPLACÊNCIA** e **CAPACIDADE PULMONAR TOTAL MANTIDA.**
- Apesar das alterações, **FRAÇÃO DE EJEÇÃO E DÉBITO CARDÍACO SERÃO MANTIDOS**!

→ **Genitourinárias (incontinência)**
- ↓Filtração glomerular
- ↓Continência urinária

→ **Osteomioarticulares (instabilidade)**
- Perda de massa óssea/muscular
- Aumento do tecido adiposo (↑circunferência abdominal)

→ **Alterações que interferem no uso de medicamentos (iatrogenia)**
- ↓Água e ↑tecido adiposo

→ **Gastrointestinais:**
- Alterações na motilidade esofágica, redução de HCL, pepsina e FI
- Menor atividade do citocromo P450.

→ **Outras:**
- Dificuldade em ouvir frequências mais altas
- Disgeusia, hiposmia
- **ARCUS SENILIS:** anel esbranquiçado na região periférica da córnea, que NÃO está relacionada a perda da acuidade visual.

2. AVALIAÇÃO MULTIDIMENSIONAL DO IDOSO

Avaliação Multidimensional Rápida

- Funciona como uma **ESPÉCIE DE "TRIAGEM"** para os pacientes serem submetidos a AGA (avaliação ampla).

Nutrição
- Se perda de 4kg no último ano ou IMC alterado: encaminhar.
  - ✓ **< 22: BAIXO PESO**
  - ✓ **22-27: EUTRÓFICO**
  - ✓ **≥ 27: SOBREPESO**

Visão
- Se dificuldade em enxergar: aplicar o cartão de Jaeger. Se incapacidade além de 20/40, encaminhar ao oftalmo.

Audição
- Se teste do sussurro positivo (33 centímetros do ouvido) na ausência de cerume, encaminhar ao otorrino,

Incontinência
- Se presente, pesquisar causa, identificando condições reversíveis.

Atividade Sexual
- Se disfunção, identificar problemas fisiológicos e psicológicos relacionados.

Humor
- Se tristeza ou desanimação, aplicar a escala de depressão geriátrica.

Cognição e Memória
- Solicitar que repita o nome de 3 objetos (mesa, maçã, dinheiro) e após 3 minutos pedir para repetir. Se esquecimento, aplicar o mini-mental e outros testes (relógio, fluência verbal, questionário de Pfeffer, etc).

Função dos MMII
-Se incapaz de levantar da cadeira, caminhar 3,5 metros, voltar e sentar, fazer o exame completo do MMII e aplicar a escala de avaliação do equilíbrio e da marcha de Tinneti (POMA-Brasil) ou outros testes. Considerar fisioterapia.

Atividades Diárias
- Na presença de limitações para AIVDs, aplicar a escala de avaliação como MIF, Katz e Lawton.

Domicílio
- Se tapetes soltos, escadas, ausência de corrimão no banheiro, avaliar segurança domiciliar e instituir adaptações necessárias.

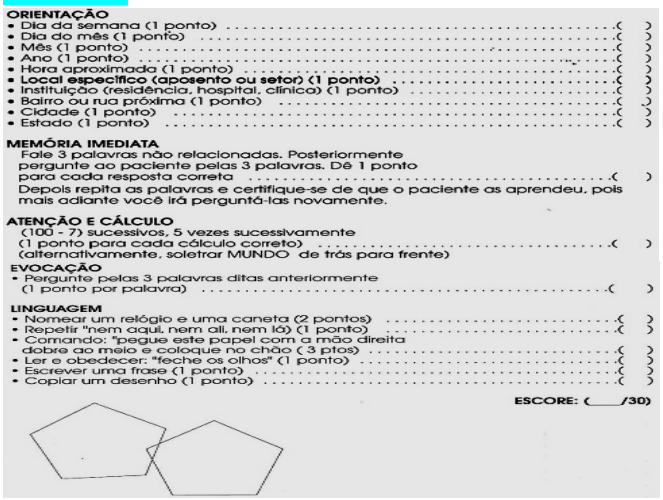
Queda
- Questionar número de quedas no último ano. Investigar fatores associados e orientar prevenção.

Suporte Social
- Perguntar se tem alguém para cuidar e tomar decisões, caso seja preciso. Se não, identificar com ACS para auxílio, realizar APGAR e ECOMAPA.

Aspectos Específicos da Avaliação Multidimensional

→ **Avaliação da COGNIÇÃO**
- **Fluência verbal, desenho do relógio, mini-mental** (!)*

Mini-Mental



(*) A pontuação **depende da escolaridade**!
- Total: 30 pontos
- Analfabetos: 19
- 1-3 anos de escolaridade: 23
- 4-7 anos de escolaridade: 24
- > 7 anos de escolaridade: 28

(*) Parâmetros avaliados: orientação temporal e espacial, memória imediata e de evocação, atenção e cálculo, linguagem.

(*) É um teste de **RASTREAMENTO**! Não faz diagnóstico!

Teste do Relógio
- Verifica a habilidade visuoconstrutiva ou praxia constitucional.

Testes de Fluência Verbal
- Falar o maior número possível de animais em 1 minuto. Pacientes com demência, além de produzir escores baixos, tendem a interromper a geração de palavras após 20 segundos do teste. Pacientes deprimidos podem apresentar escores baixos, mas tendem a gerar palavras durante todo o minuto. Nota de corte: 9 para analfabetos até 8 anos de escolaridade e 13 para os demais.

Questionário de Pfeffer
- Pouco utilizado na prática, é uma escala de onze questões aplicada ao acompanhante ou cuidador da pessoa idosa discorrendo sobre a capacidade desse em desempenhar determinadas funções. Se associada ao MEEM, aumenta especificidade.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **Avaliação da MOBILIDADE:**

- **Time Up and Go:** paciente levanta, anda 3 metros, gira 180 graus e retorna para sentar. Teste com duração superior a 20 segundos é indicativo de instabilidade postural e alto risco de quedas, definindo que o paciente deverá ser submetido a avaliação específica mais adequada.
- **Get Up and GO:** representa a análise qualitativa da tarefa, onde avaliamos equilíbrio e marcha,
- **Escala de Tinetti:** avalia as condições vestibulares e da marcha da pessoa idosa. Em 2003 foi adaptado recebendo o nome de POMA-Brasil. Escore < 190 indica risco 5x maior de quedas.

→ **Avaliação do HUMOR**

- **EDG** (ou escala de **Yesavage**) "Mostra que a vida é dura, é selvagem"
  -- Investigar depressão a partir se > 5 pontos!

→ **Avaliação da CAPACIDADE FUNCIONAL**

- **ESCALA DE KATZ (AVDs)/LAWTON (AIVDs)**
  -- **KATZ:** transferência, continência, banheiro, banho, vestir, alimentar

Katz = gato = "egoísta/só pensa nele" = coisas relacionadas ao PRÓPRIO IDOSO.

-- **LAWTON:** telefonar, passear, compras, finanças, cozinhar, arrumar a casa, trabalho manual, remédio

Lawton = cachorro = interage com todo mundo = coisas relacionadas à RELAÇÃO DO IDOSO COM O MEIO

→ **OUTROS:** **Ver detalhes na página seguinte!**

- **Visão** (cartazes, cartões).
- **Audição** ("teste do sussurro ou Whisper test")
- **Continência.** "Existem vários itens que podem ser avaliados, mas o principal pra nossa prova são cognicação, humor e capacidade funcional!"

3. PRINCIPAIS SÍNDROMES GERIÁTRICAS

Fragilidade

Conceitos:

- Fragilidade é uma síndrome definida como um **DECLÍNIO PROGRESSIVO DA HOMEOSTASE.** É um evento terminal da vida humana e evolui invariavelmente para o óbito.

Epidemiologia

- Em torno de 10-15% dos idosos podem ser considerados frágeis. Isso aumenta na população muito idosa.
- Principais fatores associados: **baixo nível educacional, tabagismo ativo, uso atual de TRH pós-menopausa, negros/japoneses, solteiros, depressão, incapacidade intelectual**.

Diagnóstico

CRITÉRIOS DE FRIED

1. **Perda ponderal involuntária** (> 5% do peso no último ano)
2. **Exaustão** (necessidade de maior esforço para realizar atividades)
3. **Fraqueza** (redução na força de preensão palmar)
4. **Caminhar lentificado** (> 6-7 segundos para andar 4,5 metros)
5. **Atividade física diminuída** (gasto < 383kcal/semana em homens e < 270kcal/semana em mulheres)

3 ou mais critérios = **FRAGILIDADE**
1 ou 2 criterios = **PRÉ-FRAGILIDADE**
Nenhum critério = **AUSÊNCIA DE FRAGILIDADE**

Ferramenta um tanto quanto complexa, que necessita de equipamentos especiais, como o dinamômetro. Um escore que pode ser usado só com anamnese é a Frail Scale.

FRAIL SCALE

Fatigue (fadiga): você está fatigado?

Resistance (resistência): você consegue subir um lance de escada?

Ambulation (deambulação): você consegue andar um quarteirão?

Ilnesses (doenças): > 5 comorbidades?

Loss of Weight (perda ponderal): > 5%

3 ou mais positivas: FRAGILIDADE
1 ou 2 positivas: PRÉ-FRAGILIDADE
Nenhuma positiva: AUSÊNCIA DE FRAGILIDADE

Fisiopatologia

- Resultado final de uma interação entre envelhecimento, genética e alterações metabólicas.
- Elemento essencial: **SARCOPENIA.**
- **Principais alterações: QUEDA DE GH, 5-DHEA, ESTEROIDES SEXUAIS E VITAMINA D; AUMENTO DO CORTISOL BASAL.**

Tratamento

- **EXERCÍCIOS FÍSICOS** (maior impacto na qualidade de vida), **SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL** (considerar quando há perda ponderal) e **TREINAMENTO COGNITIVO** (terapia ocupacional).
- **Medidas INEFICAZES: REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA OU GH; USO DE MEDICAMENTOS COM AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA** visando reduzir marcadores séricos de inflamação sistêmica.

Quedas

- **Principais lesões encontradas:** fraturas (punho e quadril) e hematoma subdural.
- Na maioria das vezes é evento mecânico, mas tem que ficar atento com síncope, síndrome convulsiva e hipotensão postural.
- **Medicamentos envolvidos: DIURÉTICOS, ANTI-HIPERTENSIVOS, NITRATOS, INDUTORES DE BRADICARDIA (BETABLOQUEADORES, INIBIDORES DE COLINESTERASE), PSICOTRÓPICOS** (hipnóticos, sedativos, antidepressivos), **ANTI-PARKINSONIANOS, HIPOGLICEMIANTES, ÁLCOOL.**
- **Indicações de TC de CRÂNIO:**
  - ✓ Sinais e/ou sintomas de TCE (ferimento corto-contuso, hematoma, escoriações, etc)
  - ✓ Sinais e/ou sintomas neurológicos novos
  - ✓ Usuário de anticoagulantes
  - ✓ Na ausência destes: observação neurológica por 48-72h (risco de hematoma subdural)
- **Condutas gerais:** exercícios físicos, **REPOSIÇÃO DE VITAMINA D,** adequação do ambiente domiciliar, uso de sistema de alarme para quedas, uso de protetores de quadril em casos selecionados com alto risco de fratura (ex: história recorrente de queda e osteoporose).

REPOSIÇÃO DE VITAMINA D

- **SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D:** após determinação dos níveis séricos de 25-OH-vitamina D.

MENOR QUE 20: 50.000UI 1X/SEMANA POR 8 SEMANAS + NOVA REAVALIAÇÃO

MAIOR QUE 30: 600-2.000UI 1X/DIA (diverge em literatura)

Doses mais elevadas poderão ser utilizadas em casos especiais: cirurgia bariátrica, doença inflamatória intestinal, doenças crônicas ou quando níveis de vitamina D não são mantidos com as doses habitualmente preconizadas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

KATZ

Escala de Independência em Atividades da Vida Diária: a escala de independência em atividades da vida diária é baseada numa avaliação da independência ou dependência funcional de pacientes ao tomar banho, vestir-se, ir ao vaso sanitário, transferir-se, manter-se continente e alimentar-se.

	Independente	Dependente
Tomar banho (leito, chuveiro ou banheira) ou toma banho sozinho	Requer ajuda somente para lavar uma única parte do corpo (como as costas ou membro deficiente) ou não toma banho sozinho	Requer ajuda para lavar mais de uma parte do corpo, ou para entrar ou sair da banheira,
Vestir-se	Pega as roupas nos armários e gavetas, veste-as, coloca órteses ou próteses, manuseia fechos. Exclui-se o ato de amarrar sapatos	Veste-se apenas parcialmente ou não se veste sozinho
Uso do vaso sanitário	Vai ao vaso sanitário, senta-se e levanta-se do vaso; ajeita as roupas, faz a higiene íntima (pode usar comadre ou similar somente à noite e pode ou não estar usando suportes mecânicos)	Usa comadre ou similar, controlado por terceiros, ou recebe ajuda para ir até o vaso sanitário e usá-lo
Transferência	Deita-se e sai da cama sozinho, senta e se levanta da cadeira sozinho (pode estar usando objeto de apoio)	Requer ajuda para deitar na cama ou sentar na cadeira, ou para levantar-se; não faz uma ou mais transferências
Continência	Micção e evacuação inteiramente autocontroladas	Incontinência parcial ou total para micção ou evacuação; controle parcial ou total por enemas e/ou catéteres; uso de urinóis ou comadre controlado por terceiros
Alimentação	Leva a comida do prato (ou de seu equivalente) à boca. O corte prévio da carne e o preparo do alimento, como passar manteiga no pão, são excluídos da avaliação	Requer ajuda para levar a comida do prato (ou de seu equivalente) à boca; não come nada ou recebe alimentação parenteral

Nota: independência significa a realização dos atos citados sem supervisão, orientação ou assistência pessoal ativa, exceto nos casos especificamente descritos abaixo. Esta avaliação é baseada no real desempenho e não na habilidade. Um paciente que se recusa a executar uma função é considerado como não a tendo executado, mesmo que se julgue ser ele capaz.

LAWTON

Atividade	Pontuação
1. Capacidade para usar o telefone	
É capaz de utilizar o telefone por iniciativa própria	3
É capaz de responder as ligações, porém necessita de ajuda ou aparelho especial para discar	2
Completamente incapaz para o uso do telefone	1
2. Compras	
É capaz de realizar todas as compras necessárias sem ajuda ou supervisão	3
Necessita de supervisão para fazer compras	2
Completamente incapaz de fazer compras, mesmo com supervisão	1
3. Preparar refeições	
É capaz de preparar refeições sem ajuda ou supervisão	3
É capaz de preparar refeições com supervisão ou ajuda parcial	2
É incapaz de preparar refeições	1
4. Tarefas domésticas	
É capaz de realizar todo o trabalho sem ajuda ou supervisão	3
É capaz de realizar apenas o trabalho doméstico leve ou necessita de ajuda ou supervisão	2
Incapaz de realizar qualquer trabalho doméstico	1
4.1. Trabalhos manuais e pequenos reparos na casa	
É capaz sem ajuda ou supervisão	3
Realiza pequenos trabalhos com ajuda ou supervisão	2
Incapaz de realizar trabalhos manuais e pequenos reparos na casa	1

Atividade	Pontuação
4.1. Trabalhos manuais e pequenos reparos na casa	
É capaz sem ajuda ou supervisão	3
Realiza pequenos trabalhos com ajuda ou supervisão	2
Incapaz de realizar trabalhos manuais e pequenos reparos na casa	1
5. Lavar roupas	
É capaz de lavar toda sua roupa sem ajuda ou supervisão	3
É capaz de lavar apenas peças pequenas ou necessita de ajuda ou supervisão	2
Incapaz de lavar qualquer peça de roupa	1
6. Meio de transporte	
É capaz de dirigir carros ou viajar sozinho de ônibus, trem, metrô e táxi	3
Necessita de ajuda e/ou supervisão quando viaja de ônibus, trem, metrô e táxi	2
Incapaz de utilizar qualquer meio de transporte	1
7. Manuseio de medicação	
É capaz de tomar toda e qualquer medicação na hora e doses corretas sem supervisão	3
Necessita de lembretes e de supervisão para tomar a medicação nos horários e doses corretas	2
É incapaz de tomar a medicação	1
8. Manuseio de dinheiro	
É capaz de administrar seus assuntos econômicos, pagar contas, manusear dinheiro, preencher cheques	3
É capaz de administrar seus assuntos econômicos, porém necessita de ajuda com cheques e pagamentos de contas	2
Incapaz de lidar com dinheiro	1

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Polifarmácia

- Define-se polifarmácia como o uso de regular de **MAIS DE 5-9 MEDICAMENTOS DIFERENTES** (o ponto de corte varia na literatura).
- **Drogas mais associadas a eventos adversos: ANTICOAGULANTES E ANTIPLAQUETÁRIOS, HIPOGLICEMIANTES**. Drogas cardiovasculares e neurológicas também representam grupos relevantes.
- **Consequência inusitada: EFEITO CASCATA**. Surge um efeito colateral que acaba sendo interpretado como uma nova doença e um novo medicamento acaba sendo prescrito.
- **Conduta: RETIRAR OU TROCAR OS MEDICAMENTOS CONSIDERADOS DE ALTO RISCO.** Isso pode ser feito com auxílio dos critérios de Beers ou os critérios de STOP.

Principais Medicamentos para Evitar

- **DIURÉTICOS E ANTIHIPERTENSIVOS** em pacientes com hipotensão postural e síncope
- **BENZODIAZEPÍNICOS**
- **PSICOTRÓPICOS** com efeito **ANTICOLINÉRGICO** (ex: **TRICÍCLICOS**), por causar xerostomia, constipação e disfunção cognitiva
- **IBP** sem clara indicação (aumenta risco de PNM, osteoporose e demência)
- **ANTICOLINESTERÁSICOS** e **MEMANTINA** no paciente com demência muito avançada que já usa essas medicações há anos (perda do efeito terapêutico)
- **HIPOGLICEMIANTES** visando uma meta glicêmica arrojada (no indivíduo muito idoso portador de múltiplas comorbidades, os riscos associados à hipoglicemia se tornam maiores do que o risco da hiperglicemia, devendo-se tolerar níveis mais elevados de hemoglobina glicada, por exemplo 8-8,5% em vez de < 7%)
- ESTATINAS em portadores de doenças avançadas próximas ao fim da vida

"Quem tem que ir para o geriatra? É somente quem tem mais de 60 anos? Claro que não! Esse não é o critério! O vovozinho atleta pode continuar sendo atendido pelo clínico perfeitamente! O que me interessa nessa avaliação é entender quem é o paciente mais FRÁGIL! É esse o paciente que necessita do atendimento geriátrico!"

Resumindo... Objetivo da AGA

- Identificar o paciente com **FRAGILIDADE**!
- Não é para ser aplicada na rotina! É somente para os que precisam!

Como identificar?

Pelo menos **3 dos 5 fatores**!

- **F**adiga
- **F**atless (perda de peso)
- ↓**F**orça (medir força de preensão palmar da mão dominante pelo dinamômetro)
- ↓**F**ísica (atividade física reduzida)
- ↓**F**unção (marcha prejudicada, lentificada, com velocidade reduzida)

Plano de consulta:

"Importante para prova prática!"

→ **Problemas urgentes/emergentes:**

- **Queixa principal e morbidades: dor, dispneia, hipertensão...**

"Se esse idoso está com cefaleia, eu não vou ficar perguntando se ele está feliz! Se tem dor, faço analgesia, se tem HAS, faço anti-hipertensivo... Se tem dispneia, faço oxigênio, nebulização... Tenho que resolver o problema urgente/emergente! A primeira coisa é o problema urgente e emergente!"

→ **Prevenção primária e promoção de saúde:**

- **Estilo de vida e imunização**

"A consulta não tem que acabar com a resolução do problema urgente ou emergente! Nesse momento cabe a mim estabelecer medidas preventivas para que esse idoso não adoeça por outras doenças! Entre as medidas principais entra o estilo de vida (perder peso, dieta, etc), imunização... Esses são os principais!

→ **Prevenção secundária:**

- **Rastreamento de doenças**

→ **Prevenção terciária e quaternária:**

- **Reabilitação** (terapia ocupacional, fisioterapia)**/iatrogenia**

Prevenção Primária e Promoção de Saúde

≥ 60 Anos	**Hepatite B**	3 doses
	Febre amarela	Dose única (pesar risco x benefício)
	Influenza sazonal (SCR)	Dose anual
	Pneumocócica-23	1 dose + reforço em 5 anos **MS**: apenas para asilos, casas de repouso, hospitais **Rede privada:** VPC13, 6 meses antes da VPP23
	Dupla tipo adulto (dT)	reforço 10-10 anos
	Herpes zoster **(*)** Já está liberado fazer a partir dos 50 anos **(*)** só rede privada	**Atenuada:** 1 dose **Inativada:** 2 doses (0-2 meses) = pode fazer em imunodeprimidos

- **SBIM:**
  - -- **Hepatite A** (2 doses: 0-6m)
  - -- **Meningocócica ACWY** (1 dose)
  - -- **Herpes-zoster** (1 dose, se atenuada; 2 doses se inativada)

Resumindo...

(1) Hepatite B: 3 doses
(2) Dupla (dT): 3 doses + reforço a cada 10 anos
(3) Influenza: a partir dos 60 anos, anualmente
(4) Pneumocócica: 1 dose a partir dos 60 anos + 1 reforço em 5 anos
- ✓ MS: asilos, casas de repouso, hospitais
- ✓ Rede privada: VPC13, 2 meses antes da VPP23

(5) Febre amarela: em áreas de recomendação/viagem
(6) Tríplice viral: até 29 anos = 1 dose | 30-59 anos = 1 dose

- **SBIM:**
  - ✓ **+ Hepatite A**
  - ✓ **+ Meningocócica ACWY**
  - ✓ **+ Herpes-zoster** (a partir dos 50 anos, mesmo que já tenha tido um episódio/se já teve, fazer pelo menos 1 ano depois)

Prevenção Secundária

→ **Rastreamento de doenças:**

- **Cir**culatória: **DM, dislipidemia, aneurisma de aorta abdominal**
- **Câ**ncer: **colorretal, pulmão, próstata, colo uterino, mama**
- **Ex**ternas: **osteoporose**

Idade	Morbidade	Teste	Observações
20 anos (SBC)	**Dislipidemia**	Perfil lipídico	MS: a partir dos 40 anos
25 anos	**CA colo**	Papanicolau	Até 65 anos
35 anos	**Diabetes**	Av. Glicêmica	Pode fazer antes se IMC aumentado
50 anos	**CA colorretal**	Colono Retossigmoid PSOF	Até 75 anos
	CA mama	Mamografia	Entre 50-74 anos (*) Autoexame ñ é Rastreio
	CA próstata	PSA/Toque retal	Ainda controverso... USPSTF passou a considerar
55 anos	**CA pulmão**	TC de tórax (baixa dose)	Tabagistas ou que cessaram há 15 anos (com carga tabágica de 20 maços/ano)
65 anos	**Osteoporose**	Densitometria	Mulheres
	A.A.Abdominal	USG de abdome	Homens 65-75 anos que já fumaram

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

"Nós podemos dizer que o rastreamento começa efetivamente a partir dos 20 anos. A Sociedade de Cardiologia nos orienta que quando o paciente tem essa idade, ele deve fazer pesquisa de dislipidemia a partir do perfil lipídico, que deve ser repetido a cada 5 anos. Mas essa é a recomendação da Sociedade de Cardiologia! O que os epidemiologistas (USPSTF) e o MS recomendam é que esse rastreio se inicie em homens somente a partir dos 35 anos e em mulheres a partir dos 45! Em relação ao CA de colo de útero, não há segredo, mas em relação ao DM, segundo a ADA, nós devemos pesquisar DM através de testes glicêmicos! Agora... Para os epidemiologistas (e é assim que cai na escola paulista), a indicação é somente se PA > 135/80! Só que, há pouco tempo, essa mesma instituição falou que também é rastrear pacientes de 40-70 anos com sobrepeso! Fique atento! Essa é a última recomendação da USPSTF."

"Com 50 anos começam os cânceres! Para o CA colorretal, não há segredo! E não esqueça, o rastreio do CA de próstata é recomendado pela Sociedade de Urologia e a USPSTF passou a considerar! O restante não tem segredo! Só fique atento para o rastreio de CA de pulmão, para a osteoporose (só para mulheres) e A.A.A (só para homens que já fumaram).

Prevenção Terciária e Quaternária

→ **Medicações no idoso:**

- ↑Meia-vida das drogas lipossolúveis (pode complicar...)
- ↑Concentração das drogas hidrossolúveis (também pode complicar...)
- ↓Metabolização hepática/eliminação renal

→ **Critérios de Beers** ("cerveja/o que eu bebo/medicamentos")

- **Evitar/cautela:**
  -- Antidepressivos: tricíclicos/fluoxetina (preferir a sertralina)
  -- Benzodiazepínicos e antivertiginosos
  -- Outros: digital (em dose > 0,125mg), diuréticos, laxativos, relaxante muscular, AINES, amiodarona, clorpropamida, meperidina, bisacodil

→ **Polifarmácia:**

- Apostila: utilização de 2 ou mais medicamentos de uso contínuo por períodos acima de 240 dias/ano.
- Outras referências: uso de 5 ou mais medicamentos

4. DOENÇA DE ALZHEIMER E OUTRAS SD. DEMENCIAIS

Síndrome Demencial

→ **Alteração cognitiva ou comportamental** que:

- Interfere com a vida (atividades diárias, trabalho, etc)

"Não é só perda da memória! Podemos ter uma demência com memória normal, mas com algum outro comprometimento cognitivo."

- Piora progressivamente

"Não existe demência aguda! **DEMÊNCIA AGUDA = DELIRIUM**! É importante descartar falseadores (distúrbio hidroeletrolítico, sepse, etc). Outro diagnóstico diferencial é a depressão! **DEMÊNCIA PESSIMISTA = DEPRESSÃO!**"

- Geralmente, a primeira manifestação é a **PERDA DA MEMÓRIA EPISÓDICA!**
- **Vias adrenérgicas, serotoninérgicas e dopaminérgicas: comportamento, humor e atenção.**
- **Vias colinérgicas: memória e atenção.**

ATENÇÃO!

- **Esquecimento benigno do envelhecimento:** discreta redução da memória episódica, **SEM REPERCUSSÕES RELEVANTES**, **SEM COMPROMETIMENTO DA FUNCIONALIDADE.** Nesses casos, está caracterizado o **TRANSTORNO COGNITIVO MENOR**. Alguns consideram como uma forma incipiente da doença de Alzheimer.

Investigação:

→ **Mini-mental**

- É teste de rastreio! Não dá diagnóstico de nada!

→ **Estabelecer as causas!**

- Alteração cognitiva = 3 D's (**d**emência, **d**elirium e **d**epressão)

Doença de Alzheimer

Conceitos:

- Estabelecimento de **MORTE NEURONAL** que geralmente se inicia no **HIPOCAMPO.**
- Déficit de **ACETILCOLINA** (por isso o tratamento é com colinérgicos)
- Depósito de proteína **AMILOIDE** (especialmente beta-A-42) em grande quantidade formando as conhecidas **PLACAS SENIS.**
- Depósito de proteína **TAU** que forma os chamados **EMARANHADOS NEUROFIBRILARES**

Fatores de risco:

- Idade (> 60 anos) e história familiar (principais)
- Fator genético: alelo E4 da apoproteína E, AAP, PSEN-1/2
- Estilo de vida (físico e intelectual)

"Detalhe: quem estuda mais, tem menos chance de demenciar, mas quando demencia, essa demência costuma ser mais grave."

- Síndrome de Down: costumam demenciar em idades menores

Quadro clínico:

→ Evolução em **10 ANOS**:

- Costuma iniciar com **AMNÉSIA ANTERÓGRADA** (fatos recentes)
- DA precoce (exceção): pode iniciar com crises convulsivas desde o início do quadro.
- **ANOSOGNOSIA** (falta de percepção por parte do paciente de que existe um problema com ele mesmo) é comum.
- Evolui com **AFASIA** (linguagem), **APRAXIA** (execução de tarefas), **AGNOSIA** (reconhecimento), **DESORIENTAÇÃO** (social/corporal)
- **IMOBILIDADE/INCONTINÊNCIA**

Obs: a paciente costuma morrer de complicações da imobilidade (TEP, broncoaspiração, sepse)

Diagnóstico:

- Para ter 100% de certeza: biópsia cerebral (não existe na prática)
- O diagnóstico é **ESSENCIALMENTE CLÍNICO**!
- **Descartar condições reversíveis!** Segue a rotina mínima:
  -- Metabólicas: função renal, hepática, TSH, B12 (pode fazer alteração neurológica mesmo sem alteração hematológica!), cálcio
  -- Infecciosas: VDRL, HIV
  -- Estruturais: TC ou RNM (descartar hematoma subdural, hidrocefalia, etc)

Quais os achados no exame de imagem?

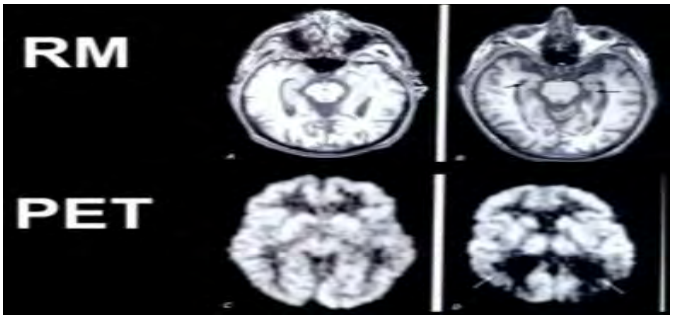
→ **RNM:**

- Atrofia cortical
- Hidrocefalia compensatória ou exvacum (ventrículos dilatam para ocupar o lugar da atrofia)

"Não são achados patognomônicos!"

→ **PET:**

- Hipoperfusão temporal e parietal
- A doença "prefere" as seguintes regiões: porção medial do lobo temporal (destaque para córtex entorrinal, perirrinal e hipocampo); porção inferolateral do lobo temporal; núcleo basal de Meynert (abaixo do tálamo e adjacente ao 3º ventrículo).



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento:

"Tenho que aumentar a acetilcolina! Nenhuma droga modifica o curso evolutivo da doença! O tratamento é sintomático!"

→ **Anticolinesterásicos de ação central: DONEPEZILA, RIVASTIGMINA e GALANTAMINA** para a fase mais INICIAL

"Na medida em que os neurônios vão morrendo, esses medicamentos passam a exercer menos efeitos. Nessas situações, utilizamos uma droga mais 'protetora': memantina"

→ **Antagonista do receptor NMDA do glutamato: MEMANTINA** para as fases mais MODERADAS-AVANÇADAS + **RETIRAR OS ANTICOLINESTERÁSICOS!**

"Se eu antagonizo o glutamato, eu diminuo a toxicidade neuronal!"

Obs: alguns autores dizem que a **VITAMINA E** pode ser utilizada de forma benéfica nas fases iniciais da doença.

Novidades mais recentes...

→ **ADUCANUMABE:** anticorpo monoclonal direcionado para os peptídeos beta-amiloides. Destinado para os estágios iniciais da doença. Os estudos realizados com a droga evidenciaram redução de 20-30% dos sintomas, mas ainda há controvérsias quanto ao seu benefício.

→ **LECANEMAB:** anticorpo monoclonal que evidenciou redução do declínio cognitivo em estudo publicado no New England em 5 de Janeiro de 2023. Ponto negativo: efeitos adversos em 26% dos pacientes, incluindo alguns graves, como hemorragia intracraniana

Demência Vascular

Conceitos:

- É a segunda maior causa de doença

Formas clínicas:

→ **Vasos calibrosos (multi-infarto)**

- Presença de **DOENÇA ATEROSCLERÓTICA**
- **EVOLUÇÃO EM DEGRAUS** (cada AVE prévio vai levando a uma piora)

→ **Vasos perfurantes (infarto lacunar ou doença de Binswanger):**

- Quadro **MAIS BRANDO**
- Lesões costumam ser microscópicas. RM com 7 Tesla é capaz de identifica-las de forma não invasiva.
- **CADASIL** (arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia) é uma forma hereditária de doença isquêmica progressiva de pequenos vasos. Causada por mutações no gene NOTCH3 (cromossomo 19). Em geral acomete adultos de meia-idade e tem péssimo prognóstico.
- **DEGENERAÇÃO DA SUBSTÂNCIA BRANCA PERIVENTRICULAR**, processo conhecido como **LEUCOARAIOSE**

→ **Artéria de Percheron e joelho da cápsula interna:**

- Causam **DEMÊNCIA DE FORMA AGUDA** (exceção)

Tratamento:

- Tratar fatores de risco (HAS, DM, etc): principal!
- ↑Acetilcolina: secundário

E as outras demências?

"As mais comuns e que mais caem em prova são essas que já conversamos. A terceira mais comum, inclusive, é a demência mista (paciente com Alzheimer + demência vascular), mas temos que conhecer as outras para fechar as questões de prova."

Corpúsculos de Lewy

- Demência + **ALUCINAÇÃO** (visual, principalmente; auditiva) + **PARKINSONISMO**.
- Relacionados a inclusões intracitoplasmáticas nos neurônios chamadas de **ALFA-SINUCLEÍNA.**
- **SÍNDROME DE CAPGRAS:** o paciente crê que um familiar foi substituído por um "impostor".
- **HIPERSSENSIBILIDADE AOS ANTIPSICÓTICOS** (rapidamente piora o parkinsonismo), **MAIOR PREDISPOSIÇÃO AO DELIRIUM E DISTÚRBIO COMPORTAMENTAL DO SONO REM** (quando está dormindo, chuta, corre...).
- **CARÁTER FLUTUANTE DA CONSCIÊNCIA** (melhora-piora-melhora-piora)
- Tratamento: **ANTICOLINESTERÁSICOS** (rivastigmina).
- Cuidado com antipsicóticos! Se usar, preferir os atípicos.

Doença de Pick (demência frontotemporal)

- Demência + alterações do **COMPORTAMENTO** (desibinição, agressividade). Muito pacientes desenvolvem **DOENÇA DO SEGUNDO NEURONIO MOTOR + PARKINSONISMO.**
- Possui 3 variantes (uma comportamental e duas que envolvem afasia), mas a mais importante é a comportamental, chamada de doença de Pick.
- Também relacionada a **PROTEÍNA TAU.**
- Imagem: atrofia frontemporal + dilatação ventricular compensatória
- Acomete **PACIENTES MAIS JOVENS** e com história familiar positiva
- **NÃO HÁ TRATAMENTO ESPECÍFICO!** Os anticolinesterásicos não funcionam. Tratamento de escolha: inibidores seletivos da receptação de serotonina.

Hidrocefalia Normobárica (síndrome de Hakim-Adams)

- Demência + **ATAXIA DE MARCHA + INCONTINÊNCIA URINÁRIA**

"É uma hidrocefalia arrastada, muito arrastada... Por isso a pressão fica normal."

- Imagem: **dilatação ventricular SEM atrofia cortical**
- Tratamento: **DERIVAÇÃO VENTRICULOPERITONEAL PRECOCEMENTE** (é uma demência reversível se o diagnóstico for precoce)

Paralisia Supranuclear Progressiva (Sd. de Richardson)

- Demência + **DESVIO DO OLHAR CONJUGADO** (principalmente dificuldade de olhar para baixo) + **INÍCIO COM QUEDAS.**
- **NÃO HÁ TRATAMENTO ESPECÍFICO.** A morte geralmente ocorre após 5-10 anos de evolução da doença.

Degeneração Corticobasal

- Manifestações **MOTORAS ASSIMÉTRICAS** + fenômeno da **MÃO ALIENÍGENA** (movimentos estereotipados involuntários). Com a evolução do quadro as manifestações podem se tornar bilaterais.
- Também relacionada a **PROTEÍNA TAU.**
- **NÃO HÁ TRATAMENTO ESPECÍFICO**. Somente sintomáticos.

Doença da Vaca Louca (Príon/Creuzfeudt Jacab)

- Demência + **MIOCLONIA + PARKINSONISMO**
- Alteração histológica: alterações espongiformes
- Prognóstico ruim. É uma doença rapidamente progressiva
- Não tem tratamento específico.
- Diagnóstico de exclusão

Doença de Huntigton

- Demência + coreia + distúrbios comportamentais (depressão, impulsividade)
- Doença degenerativa autossômica dominante
- Início: 35-50 anos

5. DOENÇA DE PARKINSON E OUTRAS CAUSAS

Síndrome Parkinsoniana ("sinais cardinais + achados ñ motores)

→ É uma síndrome **EXTRAPIRAMIDAL** ("refina o movimento" → formado por **TÁLAMO, CEREBELO e NÚCLEOS DA BASE**)

- Córtex pré-motor: inibido pelo estriado (acetilcolina)
- Estriado: inibido pela substância negra (dopamina)
- Também relacionado a **ALFASINUCLEÍNA**, assim como na doença de Lewy. E aqui também ocorre acúmulo de **CORPUSCULOS DE LEWY.**

O que acontece?

- **↓DOPAMINA**

Consequência?

- Estriado extremamente ativado (**↑ACETILCOLINA**) > córtex pré-motor muito inibido (sinais cardinais).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quadro clínico:

→ **Sinais cardinais:**

- **TREMOR DE REPOUSO** (INICIALMENTE ASSIMÉTRICO E UNILATERAL).

Diagnóstico diferencial:

-- Tremor ESSENCIAL: postural, rápido, bilateral. Tratado com betabloqueador, primidona ou toxina botulínica. Exemplos: situações adrenérgicas (susto)

-- Tremor CEREBELAR: intencional, dismetria ("imperfeição na realização de um movimento"), unilateral (ipsilateral a lesão), acompanhado de ataxia, dismetria, disdiadococinesia.

- **BRADICINESIA**
- **INSTABILIDADE POSTURAL**
- **RIGIDEZ PLÁSTICA** ("roda denteada"). **Diagnóstico diferencial:**

-- Rigidez ELÁSTICA na síndrome piramidal ("sinal do canivete")

→ **Achados não-motores:**

- Alteração olfatória
- Disautonomia (alterações FC, hipotensão postural)
- Alterações de humor/cognição (Parkinson pode levar à demência!)
- Seborreia (é comum desenvolver dermatite seborreica)
- Distúrbios do sono
- Síndrome álgica
- Micrografia, fácies mascarada (hipomimia), redução no piscar dos olhos, hipersalivação, hipofonia, disfagia, congelamento.

Principal causa?

→ Doença de Parkinson

Outras causas?

→ Parkinsonismo secundário

- **D**roga: metoclopramida, flunarizina, HALOPERIDOL (drogas antagonistas dopaminérgicas)
- **D**amage (dano): AVE, trauma (Muhammad Ali), hidrocefalia
- **D**egenerativa: Lewy, paralisia supranuclear, Príon

O que realizar em casos de dúvida?

→ **TRATAR!**

- Se responder: doença de Parkinson!
- Se não responder: pensar em outras causas!

Parkinsonismo Atípico (Parkinson-Plus)

Constituem formas de parkinsonismo associados a algumas condições neurodenegerativas, com acometimento mais amplo que a DP, **SEM A PRESENÇA, NO ENTANTO, DOS CORPOS DE LEWY.** Essas condições são caracterizadas por: **ALTERAÇÕES PRECOCES NA FALA E NA MARCHA, AUSÊNCIA DE TREMOR EM REPOUSO E DE ASSIMETRIA MOTORA, POUCA OU NENHUMA RESPOSTA A LEVODOPA E CURSO MAIS AGRESSIVO.** São 3 as condições de maior destaque:

(1) **ATROFIA DE MÚLTIPLOS SISTEMAS:** combinação de síndrome parkinsoniana e cerebelar + disautonomia. A presença de hipotensão ortostática favorece a suspeita (síndrome de Shy-Drager).

(2) **PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA:** parkinsonismo atípico + lentificação de movimentos de sacada ocular, apraxia palpebral e restrição de movimentos verticais do olho.

(3) **DEGENERAÇÃO GANGLIÔNICA CORTICOBASAL:** forma menos comum, com contrações distônicas assimétricas e perda da habilidade em uma das mãos associada a distúrbio sensitivo, apraxia, agnosia, mioclonia focal e negligência do membro. Pode haver demência numa forma mais avançada.

Doença de Parkinson

Conceitos:

- **DEGENERAÇÃO DA SUBSTÂNCIA NEGRA** (↓dopamina)

Etiologia:

- Maioria dos casos é **ESPORÁDICA** (85-90%). Fatores ambientais descritos: pesticidas, área rural, água de poço. Fatores protetores: cafeína, tabaco, atividade física, AINE, bloqueador do canal de cálcio, estatinas.
- Os outros 5-15% são de **ORIGEM FAMILIAR.**

Diagnóstico:

→ **Doença de Parkinson ESTABELECIDA:**

- Critério essencial +
- Ausência de critérios absolutos de exclusão +
- Pelo menos 2 critérios de suporte +
- Ausência de "sinais vermelhos"

→ **Doença de Parkinson PROVÁVEL:**

- Critério essencial +
- Ausência de critérios absolutos de exclusão +
- Até 2 "sinais vermelhos" (contrabalanceado por 1 critério de suporte cada).

Como tratar?

→ **No início: AGONISTA DOPAMINÉRGICO (PRAMIPEXOL).**

- Problemas: não é muito bom no idoso, pois gera muita alteração cardiovascular e seus efeitos não são muito intensos, Os efeitos colaterais são semelhantes aos do levodopa.

→ **Padrão: LEVODOPA ± INIBIDOR DA DESCARBOXILASE PERIFÉRICA** (carbidopa e benserazida). Esses inibidores servem para REDUZIR OS EFEITOS COLATERAIS e prevenir a metabolização da levodopa em dopamina, que não atravessa a BHE.

- Problema: efeito adverso do **"LIGA-DESLIGA"** (uma hora faz efeito, outra hora não faz), **DISCINESIA**, efeitos **GASTROINTESTINAIS e HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA.**

→ **Outros: INIBIDORES DA MAO** (selegilina), **INIBIDORES DA COMT** (tolcapone, entecapone), **ANTAGONISTAS NMDA** (amantadina), **BIPERIDENO** (↓acetilcolina)

→ **Casos refratários: ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA**

Resumindo...

Levodopa em baixas doses (< 400mg/dia): idosos, doença mais grave, declínio cognitivo, comorbidades significativas, diagnóstico incerto;

Agonista dopaminérgico e/ou inibidor da MAO: principalmente em jovens para adiar as complicações motoras.

Terapia Combinada: quando a levodopa já está em dose máxima e os efeitos colaterais ficam muito importantes, podemos tentar a terapia com levodopa + agonista dopaminérgico/inibMAO. E com o desenvolvimento de complicações, esse esquema precisará ser ainda mais refinado... A amantadina pode ser uma opção útil para pacientes que desenvolvem discinesias, apesar de eferios deletérios sobre a cognição.

Em caso de demência associada: o tratamento fica complicado, porque a dopamina piora os quadros demenciais...

Se achados psicóticos: teriam que ser usados neurolépticos (antagonistas dopaminérgicos). Prefere-se as drogas atípicas, como a quetiapina ou agonistas do receptor 5-HT2A, como o pimavanserin. A suspensão de agentes menos efetivos que a levodopa também está indicada, como anticolinérgicos, amantadina e agonistas domaminérgicos.

Neuroproteção: alguns estudos dizem que a rasagilina (inibidor da MAO) dizem que pode haver neuroproteção, mas não há nada estabelecido!

Se disautonomia: mineralocorticoides (midodrina) ou precursores da norepinefrina, como a droxidopa.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

PSIQUIATRIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. DISTÚRBIOS DO SONO

Sono Normal

Funções:

- Restauradora, proteção, imunológica e conservação de energia.

Fisiologia:

- Os estágios do sono se revezam por 4-5 ciclos, sendo que cada ciclo dura cerca de 90-120 minutos.

Sono NREM

- ✓ Ocorre **REDUÇÃO DE QUASE TODAS AS FUNÇÕES FISIOLÓGICAS (FC, FR, PA)** e corresponde a 75% do tempo de sono.
- ✓ Presença de **MOVIMENTOS ESPORÁDICOS E INVOLUNTÁRIOS.**
- ✓ **N1/N2:** fases superficiais. Paciente facilmente despertado. Correspondem a 50% do tempo total do sono.
- ✓ **N3:** fase mais profunda. Representa cerca de 15-20% do sono total. Os despertares nessa fase causam desorientação momentânea.
- ✓ Nos idosos predominam as fases N1 e N2. Em crianças predominam as fases N3 e sono REM.

Sono REM

- ✓ **ALTO NÍVEL DE ATIVIDADE CEREBRAL** e **FUNÇÕES FISIOLÓGICAS FUNCIONANDO COMO NA VIGÍLIA** (muitas vezes até mais) + **IMPORTANTE REDUÇÃO DO TÔNUS MUSCULAR**.
- ✓ Ocorre **MOVIMENTO RÁPIDO DOS OLHOS.**
- ✓ Corresponde a 25% do tempo total de sono.
- ✓ Quase todo o período é acompanhado por **EREÇÃO PARCIAL OU TOTAL.**
- ✓ **SONHOS** são extremamente comuns.
- ✓ Nessa etapa ocorre a **CONSOLIDAÇÃO DAS INFORMAÇÕES APRENDIDAS DURANTE O DIA.**
- ✓ Há **AUMENTO DA ATIVIDADE PARASSIMPÁTICA**, com **REDUÇÃO DA PA, FC E RVP**, bem como **HIPOVENTILAÇÃO ALVEOLAR.**
- ✓ Seu primeiro aparecimento é em torno de 90 minutos após o início do sono, e costumam aparecer a cada 90-100 minutos, durando de 10-40 minutos.

Insônia

Definição:

- Dificuldade de iniciar ou de manter o sono, causando disfunções durante o dia. Se > 3 meses: crônica.

Clínica:

- Dificuldade para **INICIAR OU MANTER O SONO**, despertar muito antes do horário habitual, **PREJUÍZO DAS FUNÇÕES SOCIAIS.**
- Comorbidades envolvidas: depressão, ansiedade, medicamento e abuso de drogas (cafeína, nicotina, antidepressivos, estimulantes, corticoide, teofilina), dor, asma, DPOC, ICC, DRGE, demência, Parkinson, HAS, HM, câncer.

Diagnóstico:

- Essencialmente **CLÍNICO!** Polissonografia não deve ser indicada na rotina, a não ser na suspeita de outro diagnóstico concomitante.

Tratamento:

- **TERAPIA COMPORTAMENTAL** é primeira linha. Medidas gerais: avaliar medicamentos em uso, tratar as comorbidades, terapia cognitivo-comportamental, medicamentosa (anti-histamínicos, benzodiazepínicos, hipnóticos, benzodiazepínicos, antidepressivos heterocíclicos, suvorexan).

- ✓ **MEDIDAS COMPORTAMENTAIS:** se não conseguir levantar em 20 minutos, levantar e fazer atividade relaxante; levantar sempre no mesmo horário independente do horário que for dormir; evitar exercícios após as 18h; evitar o álcool como indutor do sono; evitar cochilos durante o dia, inclusive o de depois do almoço; **NÃO HÁ TEMPO MÍNIMO NECESSÁRIO**, isso é individual!
- ✓ **ANTIHISTAMÍNICOS:** difenidramina é exemplo. Problema: efeitos colaterais anticolinérgicos, como boca seca e constipação. **Deve ser evitado em idosos**.
- ✓ **BENZODIAZEPÍNICOS:** estimulam receptores gabaérgicos. Indicados para indução e manutenção do sono. Problema: podem causar em algumas semanas **tolerância e dependência**.
- ✓ **HIPNÓTICOS NÃO BENZODIAZEPÍNICOS:** mais seletivos e maior afinidade pelos receptores alfa-1 GABA quando comparados aos benzodiazepínicos. Exemplo: zolpidem. **Indicados para a indução do sono, mas não para manutenção, pois tem meia-vida curta.**
- ✓ **ANTIDEPRESSIVOS HETEROCÍCLICOS:** trazodona, amitriptilina e doxepina são exemplos. Trazodona é indicada para indução e manutenção do sono. Doxepina somente para manutenção. **Trazodona é preferível por causas menos efeitos colaterais colinérgicos**.
- ✓ **SUVOREXANT:** antagonista do receptor da orexina. Indicada para **indução e manutenção do sono.**
- ✓ **RAMELTEONA:** agonista melatoninérgico. Indicada para **manutenção do sono.**

Apneia Obstrutiva do Sono

Fatores de Risco:

- Principais: **OBESIDADE E SEXO MASCULINO.**
- Outros: idade, alterações craniofaciais, congestão nasal, menopausa, história familiar, gravidez, ICC, hipotireoidismo, IR, acromegalia, asma, DPOC, etc.

Patogênese:

- Obstrução da via aérea durante o sono causando uma redução (hipopneia) ou cessão completa (apneia) do fluxo de ar, levando a estímulos reflexos musculares para abertura da via aérea e respiração. **PODE HAVER ARRITMIAS CARDÍACAS, ALTERAÇÃO DA PA E ATÉ AUMENTO DA PRESSÃO DA ARTÉRIA PULMONAR**, É **MAIS SEVERA NO SONO REM**, pois nessa etapa do sono a atividade muscular está diminuída.

Clínica:

- **RONCO** (manifestação mais comum, apesar de sua ausência não afastar o diagnóstico), respiração **OFEGANTE** durante o sono, **PAUSAS** respiratórias, vários **DESPERTARES**, **SONOLÊNCIA DIURNA**, **FADIGA**, sono agitado, **ALTERAÇÕES DO HUMOR**, cefaleia matinal, queda da atenção, perda da memória, nictúria.

Diagnóstico:

- **POLISSONOGRAFIA**
  - ✓ Evidências de **PELO MENOS 5 APNEIAS OU HIPOPNEIAS OBSTRUTIVAS POR HORA DE SONO E QUALQUER UM DOS SEGUINTES:** ronco, respiração difícil/ofegante, pausas respiratórias, sintomas de sonolência diurna, fadiga ou sono não reparador sem outras causas que justifiquem tal quadro.
  - ✓ **EVIDÊNCIA DE 15 OU MAIS APNEIAS E/OU HIPOPNEIAS OBSTRUTIVAS POR HORA DE SONO, INDEPENDENTE DE SINTOMAS.**
  - ✓ **GRAVIDADE: IAH** (índice de apneia ou hipopneia por hora) → 5-14 (leve); 15-29 (moderada); > 30 (grave).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

QUESTIONÁRIO DE EPWORTH

Não serve para diagnóstico de apneia obstrutiva! É um questionário para avaliar a SONOLÊNCIA DIURNA! Se acima de 9 pontos (varia de 0-24), indica sonolência excessiva.

Consequências:

- **AUMENTO DA PA, ESTADO INFLAMATÓRIO, PRÓ-TROMBÓTICO** e aumento da **RESISTÊNCIA A INSULINA**, remodelamento cardíaco (o aumento da pressão intratorácica para vencer a obstrução do fluxo aéreo acaba causando o aumento da pré e da pós-carga cardíaca) e elétrico (causado pela hipoxemia e pelos estímulos simpático e parassimpático - este último como rebote ao estímulo do primeiro). Então, esses fenômenos são capazes de causar:
  - ✓ **AUMENTO DA PREVALÊNCIA DE HAS E HAP**
  - ✓ **RISCO AUMENTADO DE DOENÇA CORONARIANA E CARDÍACA**
  - ✓ **AUMENTO DO RISCO DE ACIDENTES OCUPACIONAIS E DE TRÂNSITO** devido sonolência diurna
  - ✓ **REDUÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA**

Tratamento:

- Medidas gerais: **PERDER PESO, EVITAR DORMIR EM DECÚBITO DORSAL**, tratar alergia nasal, diminuir ingesta de álcool, evitar drogas sedativas.
- Medidas específicas: **CPAP (tem benefício na HAS, função cardíaca, humor, qualidade de vida e resistência a insulina)**, **APARELHOS INTRA-ORAIS** (se não aderência ao CPAP, mas **também tem os mesmos benefícios**) e **CIRURGIA** (se ainda refratários ou se problema anatômico causando a apneia, como hipertrofia de tonsilas).

Obs: BIPAP pode ser usado, mas não tem nenhuma vantagem em relação ao CPAP!

Narcolepsia

Definição:

- Doença caracterizada por **SONOLÊNCIA DIURNA** moderada a severa com **NECESSIDADE IRRESISTÍVEL DE DORMIR.**
-Tipicamente começa na em **JOVENS** (10-20 anos).
- Existem dois tipos: **COM CATAPLEXIA** (tipo 1 - mais comum e estudada) e **SEM CATAPLEXIA** (tipo 2 - menos comum e menos estudada).

Fisiopatologia:

- **DIMINUIÇÃO** dos neurônios hipotalâmicos produtores do neuropeptídeo **HIPOCRETINA** (também conhecida como OREXINA), importantes para manter o estado de vigília. Na falta**, O SONO REM É CAPAZ DE "INVADIR" O ESTADO DE VIGÍLIA**, fazendo com que o paciente entre no sono REM.

Causas:

- Primárias: **ESPORÁDICA, GENÉTICA** (HLA-DQB1)
- Secundárias: **AUTOIMUNE** (gatilhos: orofaringite prévia pelo estreptococo, influenza e vacina pandemrix para influenza A H1N1), **TUMOR, MALFORMAÇÃO VASCULAR, AVE, SÍNDROME PARANEOPLÁSICA**

Clínica:

- **SONOLÊNCIA,**
- **CATAPLEXIA:** fraqueza muscular transitória que tem frequentemente como ponto de gatilho a intensa emoção, como gargalhada ou raiva. A fraqueza é normalmente parcial, acometendo a face, pescoço e joelhos, mas pode acometer todos os músculos. Dura menos de 2 minutos e a consciência se mantém preservada.
- **ALUCINAÇÃO HIPNAGÓGICA** (durante o início do sono) ou hipnopômpicas (quando acorda), **PARALISIA DO SONO** (imobilidade por 1-2 minutos ao acordar, apesar de consciência mantida), **FRAGMENTAÇÃO DO SONO, DEPRESSÃO, ANSIEDADE**.

Diagnóstico:

É baseado em 3 pilares!

- **CLÍNICO** (sintomas pelo menos 3x por semana nos últimos 3 meses)
- **DIMINUIÇÃO DA HIPOCRETINA NO LCR**
- **POLISSONOGRAFIA.**

Tratamento:

- Medidas gerais: **COCHILOS DE 20 MINUTOS AO LONGO DO DIA** (diferente da apneia!), evitar drogas sedativas, suporte psicossocial, tratamento das comorbidades.
- Teofilina e cafeína PIORAM a sonolência diurna pela insônia noturna que podem causar.
- Prazosin e outras alfa-1-adrenérgicos PIORAM a cataplexia.
- **Sonolência diurna: MODAFINIL** (preferência), **METILFENIDATO OU ANFETAMINA,**
- **Cataplexia: VENLAFAXINA** (preferência), **FLUOXETINA, ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS**
- **Refratários: OXIBATO DE SÓDIO.**

Parassonias

São alterações de comportamento de que de forma intermitente aparecem durante o sono e que normalmente alteram sua qualidade.

Terror Noturno

Conceitos:

- Acomete tipicamente **CRIANÇAS ENTRE 4-12 ANOS**, principalmente do sexo masculino e com **FORTE HISTÓRIA FAMILIAR**, **O SONO NREM É ACOMETIDO (FASE N3).**

Clínica:

- Quase sempre começa com um **GRITO/CHORO**, com a criança **AGITADA**, além de **MANIFESTAÇÕES ADRENÉRGICAS** (sudorese, taquicardia, taquipneia). Podem permanecer um tempo acordadas e desorientadas, não respondendo às tentativas dos pais de acalmá-las.
- Frequentemente retornam ao sono e **NÃO SE LEMBRAM DO QUE OCORREU.** Normalmente a duração é de 10-20 minutos como frequência de 1-2 crises por mês até 3-4 por semana,

Diagnóstico:

- **CLÍNICO!**

Tratamento:

- Avaliar uso de **BENZODIAZEPÍNICOS** antes de dormir, se muitas crises semanais.

Sonambulismo

Conceitos:

- Acomete 15% das crianças, com **PICO DE INCIDÊNCIA ENTRE 8-12 ANOS**, sendo mais comum no sexo masculino. **O SONO NREM É ACOMETIDO (FASE N3).**

Clínica:

- As crianças se sentam na cama ou até fazem atos mais complexos, com **CAMINHAR PELA CASA, CORRER, IR AO BANHEIRO, SE VESTIR, FALAR...** Após esses episódios podem despertar desorientadas, ou mais frequentemente, voltar a dormir sem se lembrar de nada.

Diagnóstico:

- **CLINICO!**

Tratamento:

- **BENZODIAZEPÍNICOS** em baixas doses antes de dormir, se muitas crises semanais.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2. DELIRIUM

Conceitos

- PERDA AGUDA DA FUNÇÃO COGNITIVA.

"Atenta para o nome... É ORGÂNICO! Tem alguma coisa sistêmica que está afetando o funcionamento cerebral! Essa é a ideia... É 100% de chances de cair na prova! O transtorno mental orgânico é representado pelo delirium (ou estado confusional agudo). O delirium representa uma perda AGUDA da função cognitiva!"

- IDOSO (DEMÊNCIA, ACAMADO, COM COMORBIDADE)

"É um paciente normalmente idoso, que já tem alguma lesão cerebral, um paciente acamado... A preferência é pelo idoso, principalmente aquele com comorbidade neurológica (até porque o problema é mental)."

- PROGNÓSTICO RUIM

"O prognóstico é muito ruim... Quando você interna um idoso e ele tem delirium, a mortalidade é muito grande! Você tem que conduzir muito bem o delirium e também a doença de base! É um fator preditor de que a morte está chegando se você bobear com ele..."

Fisiopatologia

- ↓ACETILCOLINA DO SNC

"O delirium não é uma disfunção cognitiva aguda? Não é uma 'demência aguda'! Então, a fisiopatologia envolve a queda do neurotransmissor da cognição, que é a acetilcolina! Lembra da doença da doença de Alzheimer, que a gente trata o paciente com anticolinesterásico para aumentar a acetilcolina? Pois é... Aqui também há a queda da acetilcolina!"

Fatores de Risco/Precipitantes

- ALTERAÇÃO DA HOMEOSTASE → IDADE > 65 ANOS, DEMÊNCIA (principais), LES, PÓS-OPERATÓRIO, VASCULITES, INFECÇÕES, ANTICOLINÉRGICOS, OPIOIDES, BENZODIAZEPÍNICOS, AVE, IAM, POLIFARMÁCIA, "INVASÃO"...

"Como eu te falei, geralmente é um idoso, acamado e com lesão de base (principalmente neurológica)... Quando, nesse paciente, ocorre uma alteração da homeostase, como em uma infecção (ITU, pneumonia), AVE, IAM, em casos de polifarmácia (geralmente muitos sem necessidade), em casos de paciente 'invadido' por cateter, sondas... Esse é o paciente que gosta de fazer isso! É o vovô que já tem uma patologia de base e ganha uma doença aguda...Tudo desanda, acetilcolina cai, e ele entra no delirium!"

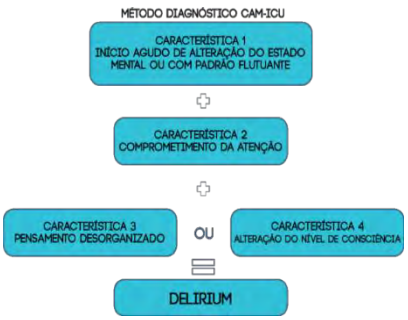
Clínica

- QUADRO AGUDO E FLUTUANTE DE: ↓ATENÇÃO; DELÍRIO/ALUCINAÇÃO; ↓NÍVEL DE CONSCIÊNCIA. PODE SER HIPERATIVO OU HIPOATIVO (ou misto).

"Como eu te falei, é um quadro agudo e flutuante (uma hora está bom, outra hora está ruim). Internou e a vovó estava ótima, prometeu que ia fazer bolo e de noite já estava brigando com todo mundo, vendo rato na parede, conversando com gente que já morreu... É isso que acontece! Então, nós temos aqui a diminuição da atenção (isso é fundamental no diagnóstico), delírio e alucinação... Mas presta atenção! Esse paciente não é esquizofrênico! Lá na esquizofrenia não havia um transtorno de base para justifica-lo, era intrínseco, primário! O que mais? Também tem queda do nível de consciência! Aqui a consciência cai! O paciente fica sonolento, obnubilado... Beleza? Não esqueça de ficar bem atento em relação a queda da atenção!"

Diagnóstico

- CRITÉRIOS CAM-ICU



"Se você quer critérios diagnósticos, saiba que eles existem... Tem DSM-V, CID-10... Só que tem um critério que adora cair em prova, que é o critério CAM-ICU, feito para pacientes graves, pacientes de CTI. É um critério que adora cair em prova! Olha só... Critério fundamental: alterações agudas do estado mental ou de curso flutuante → a doença realmente é flutuante e aguda... Beleza, essa é um! Maaais: déficit de atenção: lembra que esse é o ponto fundamental! E agora, você acrescenta OU o pensamento desorganizado OU a alteração do nível de consciência! Se você tiver o '1', o '2' e o '3', ou o '1', o '2' e o '4', você, por essa classificação, do paciente grave, do paciente intensivista, que também não foge muito da classificação do DSM-V e do CID-10, você fala que o paciente está em delirium!"

Tratamento

- TRATAR O FATOR DESENCADEANTE!

"O tratamento, gente, é tratar o fator desencadeante! Isso é fundamental... Trate a pneumonia, trate o IAM, diminua a 'invasão', retire medicamentos..."

- ANTIPSICÓTICO TÍPICO (HALOPERIDOL) SE AGITAÇÃO (menor risco de hipotensão) **ou ATÍPICO (QUETIAPINA, RISPERIDONA –** escolha para pacientes parkinsonianos**).**

"Agora... Se o paciente está agitado, está ouvindo vozes sem parar, vendo cobras subindo por ele... Aqui entra o haloperidol! Lembra que ele é bom para manifestações positivas e é pouco sedativo? E é interessante ser pouco sedativo aqui nesse paciente, pois ele já é idoso, com queda do nível de consciência... Se sedar mais, é pior! A escolha é o haloperidol!"

O que mais costuma cair é a droga utilizada no delirium: HALOPERIDOL!

- EVITAR ISOLAMENTO, AMBIENTE TRANQUILO, BAIXA LUMINOSIDADE, EVITAR COCHILOS DURANTE O DIA, ESTIMULAR VISITA DE FAMILIARES E AMIGOS, DAR ACESSO AO PROPRIO MATERIAL AO INVÉS DO HOSPITALAR (TOALHAS, ROUPAS)... EVITAR BENZODIAZEPÍNICOS! Exceto se abstinência alcoólica.

"E claro, tem que melhorar o ambiente dele... Evitar isolamento, deixar com a família, em um ambiente tranquilo, sem barulho de monitor cardíaco, sem barulho de enfermagem, em contato com um a janela para saber a hora do dia e da noite... Tem que ajudar a homeostase cerebral deles!"

CUIDADO! DELÍRIUM TREMENS = DELÍRIUM DA ABSTINÊNCIA DO ÁLCOOL!

"Não tem nada a ver com o paciente idoso, acamado, com lesão de base e com um fator que alterou a sua homeostase..."

TABELA 91.2 Diferenças entre demência e *delirium*

Demência	*Delirium*
Instalação gradual	Instalação súbita
Sintomas progressivos	Flutuação de sintomas
Atenção preservada (conforme o MMSE)	Desatenção
Apatia/abulia	Pensamento desorganizado

3. TRANSTORNOS RELACIONADOS A DROGAS

DROGA:

- DEPRESSORA
- ESTIMULADORA

O SNC do usuário
Para adaptação...

SNC FICA ESTIMULADO
SNC FICA DEPRIMIDO

A ABSTINÊNCIA GERA O EFEITO OPOSTO DA DROGA!

"Uma droga pode ter duas ações no SNC do indivíduo: ou é depressora, ou é estimuladora. Olha o que acontece... Quando o indivíduo utiliza qualquer tipo de droga, o cérebro dele começa a se adaptar. Para isso, começa a criar o efeito oposto ao da droga! É assim: se você toma uma droga que te deprime, o seu cérebro interpreta que não pode deixar você assim e começa a tentar vencer essa depressão... Ele tenta ficar hiperestimulado! O contrário é verdadeiro... É uma espécie de controle endócrino! Se o indivíduo tomou uma droga depressora, se ele é viciado em uma droga que deprime o cérebro dele e retira essa droga de uma vez, o que acontece com o cérebro dele? Vai explodir! Vai começar a ficar hiperestimulado! Se você ficar dando uma droga estimuladora o tempo todo, no dia em que eu tirar o estímulo, o cérebro 'vai lá pra baixo', deprime... Então, você tem que entender que a abstinência é o oposto do efeito da droga!"

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Drogas Depressoras do SNC

Álcool

"A gente acha que é estimulante, porque deixa a gente falando bastante, desinibido, né, mas é um depressor do SNC! Acompanha comigo o que acontece com o indivíduo agudamente intoxicado pelo álcool."

(1) INTOXICAÇÃO AGUDA:

"O álcool vai te desligando aos poucos... Ele não pega você de uma vez e te rebaixa! Não... Ele vai primeiro desligando as porções 'mais modernas', mais evoluídas do seu cérebro, até chegar até as porções 'mais primitivas'."

→ EUFORIA, PERDA DA SENSURA, ALTERAÇÃO DO RACIOCÍNIO

"Quando você toma o seu chopp, o seu ice, a porção mais moderna do seu cérebro, o neocórtex, é o primeiro que some. Então, o que acontece: o seu superego, que é quem te controla, te deixa calminho, lá no seu neocórtex frontal, é inibido... E se você desliga o seu superego, você fica como? Sem noção... Você fica eufórico, perde a sensura... Fala pra caramba, dança como ninguém, emite opinião, tira a camisa... É o seu superego sendo bloqueado e liberando uma outra parte do seu cérebro! O raciocínio fica alterado, você já não consegue pensar, raciocinar corretamente... É assim que começa! Aquela euforiazinha de liberação frontal!"

→ TONTURA, INCOORDENAÇÃO

"A coisa começa a ficar boa e você quer beber mais... Você está conseguindo falar com as pessoas, desenrolar aquele papo com as gatinhas... Bebe mais! O cerebelo começa a ser afetado e a motricidade fica prejudicada! Você fica tonto, tem incoordenação motora... Não anda mais em uma linha reta corretamente, começa a andar se segurando..."

→ COMPORTAMENTO EMOCIONAL AFETADO

"E você desligando, desligando, desligando, começa a ficar anestesiado... Não é uma droga depressora? O comportamento emocional agora começa a ficar afetado. Você senta, começa a abraçar um amigo seu, chora, fica com a voz arrastada..."

→ CONFUSÃO, NISTAGMO, ESTUPOR, COMA

"E tome mais álcool... Você rebaixa, o álcool chega às porções mais primitivas e daqui a pouco você tem confusão, estupor, coma... Bloqueia o controle autônomo da FC, FR, entra em depressão cardiorrespiratória e morre... É o que acontece! Você tem que entender as etapas!"

(2) TRANSTORNO POR USO DE ÁLCOOL (DEPENDÊNCIA E ABUSO)

Como rastrear o abuso de álcool?

Escore CAGE: "Se 2 ou + respostas positivas = abuso de álcool"

- **C**: cut-down (acha que deve diminuir a quantidade de bebiba?)
- **A**: annoyed (fica aborrecido quando reclamam que você bebe muito?)
- **G**: guilty (se sente culpado pela maneira que costuma beber?)
- **E**: eye openner (bebe para conseguir fazer as atividades?)

Se mentir, falam a favor de ingesta alcoólica:

- Aumento isolado de GGT
- Carência de B1/B6
- Macrocitose (VCM > 100)
- TGO > TGP

Questionário AUDIT

- É formado por 10 perguntas, com pontuação específica para cada resposta. As perguntas se dividem em 3 temas relacionados ao uso de álcool: **AVALIAÇÃO DO USO PROBLEMÁTICO, SINTOMAS DE DEPENDÊNCIA E DE PADRÕES DE USO NOCIVO**.
  - ✓ Até 7 pontos: consumo de baixo risco
  - ✓ 8-15 pontos: uso de risco
  - ✓ 16-19 pontos: uso nocivo
  - ✓ 20 ou mais pontos: provável dependência
- **É MELHOR QUE O CAGE PARA IDENTIFICAÇÃO DE INDIVÍDUOS COM PADRÃO DE CONSUMO MENOS GRAVE**, enquanto o CAGE é melhor para identificação de indivíduos cujo o risco de dependência é alto.

(3) ABSTINÊNCIA:

"Imagine agora que o paciente é um dependente de álcool e você tira de uma vez só a droga dele. O que acontece? O efeito oposto da droga! Ele vai acelerar... Estimulação adrenérgica!"

OS SINTOMAS JÁ PODEM SE INICIAR 6 HORAS DEPOIS DO ÚLTIMO CONSUMO DE ÁLCOOL. É UMA SÍNDROME AUTOLIMITADA COM DURAÇÃO MÉDIA DE 7-10 DIAS.

→ TREMOR (1ª MANIFESTAÇÃO), INSÔNIA, AGITAÇÃO (DURA 5-10 DIAS)... HIPERATIVIDADE SIMPÁTICA E TEMPORÁRIA!

"O paciente começa a tremer, tem insônia, agitação... Tudo isso dura em torno de 5-10 dias! Não é para sempre! Ele fica esse período mal pra caramba, mas depois melhora! É uma hiperatividade simpática e temporária! O cérebro vai se regulando..."

→ DELIRIUM TREMENS: TREMORES, ALUCINAÇÕES E ILUSÕES, ↓CONSCIÊNCIA E CONFUSÃO, HIPERATIVIDADE AUTONÔMICA.

"Alguns indivíduos, dentro dessa abstinência, dentro desse quadro clínico, são capazes de apresentar alucinações e ilusões... A gente chama isso de delirium tremens! O paciente está tremendo (primeira manifestação), tem hiperatividade autonômica simpática... Taquicardia, sudorese, pele fria... Mas agora entra alucinação e ilusões! Lembra o que é alucinação? São os objetos mudando de forma... Beleza? Então ele pode ter queda do nível de consciência e confusão mental... Então, se está com hiperatividade simpática e com delirium, é delirium tremens! Isso é o que mais costuma cair..."

→ ALUCINOSE ALCOÓLICA: ALUCINAÇÕES PREDOMINANTEMENTE AUDITIVAS, SEM REBAIXAMENTO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA E SEM ALTERAÇÕES AUTONÔMICAS, OU SEJA, SINAIS VITAIS NORMAIS!

"É rara, mas o paciente pode ter... É o paciente que também alucina, mas sem rebaixamento do nível de consciência e nem alteração autonômica! É o paciente que só alucina..."

ATENÇÃO!

"A gente tem dois conceitos que costumam cair em prova: é o paciente que tem dependência e o paciente que é um abusador de álcool. Como diferenciar?"

-- **SE SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA = DEPENDÊNCIA**

"Se o paciente tem síndrome de abstinência, por definição ele é um dependente químico do álcool!"

-- **SE PROBLEMAS LEGAIS, NÃO CUMPRE TAREFAS = ABUSO**

"Agora... Se o paciente não tiver dependência, ou seja, não tem abstinência, mas cria problemas quando bebe (é preso porque briga, falta o trabalho, não cumpre com suas obrigações), é o paciente que tem abuso do álcool! Cuidado com esses dois termos! Para dizer que o paciente é dependente, deve haver a abstinência! Se não tiver abstinência na prova, mas um tiver um monte de problema, é apenas o abusador do álcool."

TRANSTORNO AMNÉSTICO PERSISTENTE

"O uso crônico do álcool, além de atingir uma porção de partes do seu corpo (cirrose, câncer, etc), também afeta o cérebro... É o transtorno amnéstico persistente. Então, aquele paciente que usa, usa, usa, usa, usa, você tira e ele faz abstinência, pode, a longo prazo, **ACABAR COM A MEMÓRIA DELE**. E aí existem duas síndromes: Wernicke e Korsakoff."

→ SÍNDROME DE WERNICKE (SW):

-- **ALTERAÇÃO PRECOCE DA FALTA DE TIAMINA (VITAMINA B1)**

"É o paciente que tem uma alteração precoce da falta de tiamina. Seria uma alteração mais aguda da tiamina... Essa alteração precoce, mais aguda, ainda não leva a uma alteração estrutural do cérebro ainda..."

-- **ATAXIA, CONFUSÃO MENTAL E ALTERAÇÕES DA MOTILIDADE OCULAR (PRINCIPALMENTE EXTRÍNSECA).**

"Primeiramente, quando eu começo a ter queda de tiamina, abaixo dos valores normais por causa do alcoolismo, eu tenho uma alteração FUNCIONAL! Funcional, e não estrutural! É a síndrome de Wernicke, caracterizada por ataxia (incoordenação motora), confusão mental e alterações da motilidade ocular (não consegue mexer o olho corretamente – NISTAGMO, OFTALMOPLEGIA, DIPLOPIA), principalmente a extrínseca. Pode acontecer anisocoria? Pode... Mas é principalmente a movimentação ocular!"

-- **É REVERSÍVEL (TRATAMENTO COM TIAMINA) → ALTERAÇÃO FUNCIONAL**

"Como Wernicke é uma alteração FUNCIONAL, e não estrutural, o cérebro ainda está íntegro! O tratamento deve ser feito com tiamina, que causa a reversão do quadro!"

→ SÍNDROME DE KORSAKOFF (SK):

-- **ALTERAÇÃO CRÔNICA DA FALTA DE TIAMINA (VITAMINA B1)**

"Korsakoff é diferente... Esse paciente tem agora uma alteração crônica da falta de tiamina! E essa alteração crônica vai criar uma lesão ESTRUTURAL! O neurônio é lesado... E se o neurônio é lesado, ele não consegue mais voltar ao normal..."

-- **PODE SER UMA EVOLUÇÃO DA SW**

"Pode ser uma evolução de Wernicke? Pode... Primeiro altera função, depois altera estrutura. E pode fazer Korsakoff direto? Pode também..."

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

-- **DEMÊNCIA COM PERDA DA MEMÓRIA RECENTE E CONFABULAÇÃO**

"O paciente com Korsakoff se apresenta com quadro de demência, principalmente com o grande dado da prova: perda da memória recente, que pode ou não ser seguida de confabulação! E se cair 'confabulação', eu já sei que isso aí é Korsakoff! Não é patognomônico, mas uma demência com confabulação deve ser Korsakoff! E o que é essa confabulação? É o paciente que tem fluência verbal, fala, consegue conversar, mas tem uma lacuna na memória... Então, por exemplo, não lembra o que aconteceu na última semana... O álcool, a longo prazo, prejudica essa memória de fixação. E aí, como o paciente tem fluência na fala, para preencher a lacuna do que ele esqueceu semana passada, ele inventa mentiras... Por exemplo: seu José está internado e se você perguntar o que ele comeu na semana passada, ele vai dizer que foi para uma churrascaria com a filha (quando na verdade sequer saiu do hospital)... Fica uma lacuna, um 'buraco' na memória desse paciente, que acaba tentando 'tapar' com mentiras, confabulando."

-- **É IRREVERSÍVEL → ALTERAÇÃO ESTRUTURAL**

"Como há lesão ESTRUTURAL, a tendência do processo é ser irreversível!"

Como tratar? TIAMINA!

"Independente se SW ou SK, tratar com tiamina (trata ou evita a progressão). Não importa! Tem que fazer tiamina! Ou evita ou pelo menos evita a progressão! Tiamina para os dois!"

TRATAMENTO:

INTOXICAÇÃO AGUDA:

→ SUPORTE: HIPOGLICEMIA, HIPONATREMIA

"Chegou alguém intoxicado agudamente... Vai fazer o que? Primeiro o suporte! Veja se ele não está hipoglicêmico, hiponatrêmico (pela quantidade de volume que ele bebeu e urinou bastante)! Então, fique atento com os distúrbios hidroeletrolíticos e glicemia!"

→ REPOR TIAMINA (100MG/1L DE SG)

"Tem que repor tiamina! Para cada litro de soro glicosado, 100mg (1 ampola) de tiamina!

→ BENZODIAZEPÍNICO (LORAZEPAN 2MG VO) OU ANTIPSICÓTICO (HALDOL 5MG IM OU VO) SE AGITAÇÃO PSICOMOTORA

"Se estiver tão doido, tão doido e estiver alucinando, brigando com todo mundo, faça um antipsicótico. Qual? Você quer rebaixar ele? Não... Então faz haldol! Deixa ele calminho, dormindo, até acabar o efeito do álcool."

DEPENDÊNCIA E ABUSO:

- É baseado na pontuação AUDIT!
  - ✓ **Baixo risco:** educação e aconselhamento
  - ✓ **Consumo de risco:** educação e aconselhamento para controlar o uso de álcool e transformá-lo em consumo de baixo risco
  - ✓ **Uso nocivo:** abordagem familiar, redução de danos, acompanhamento frequente, grupos de ajuda, intervenção breve*.
  - ✓ **Dependência**: tudo isso + uso de medicamentos**

(*) Pode ser aplicada na atenção primária e tem as seguintes características:
- Focal e objetiva
- Utiliza pouco tempo de sessão (5-45 minutos)
- Raramente ultrapassa 5 sessões
- Pode ser realizada por diversos profissionais (não somente médico)
- Centrada no paciente.

(**) Uso de medicamentos:

Naltrexona

- Considerada a **PRIMEIRA LINHA** para a maioria dos pacientes;
- Antagonista opioide que tem a função de diminuir o prazer de beber por meio da liberação de endorfinas e consequente bloqueio da liberação de dopamina;
- Dose usual: 50-100mg/dia tomada uma vez ao dia.
- **PODE SER INICIADA ENQUANTO O PACIENTE AINDA CONSOME ÁLCOOL**;
- Não usar com opioide em caso de hepatite ou insuficiência hepática.

Acamprosato

- Diminui o desejo de beber durante a abstinência, por meio da redução da atividade glutamatérgica e aumento da gabaérgica.
- Cuidado com insuficiência renal (eliminação renal da droga);
- **SÓ PODE SER INICIADA QUANDO O PACIENTE PARAR DE USAR ÁLCOOL**.

Dissulfiram

- Tem **EFEITO AVERSIVO** ao álcool.
- Não deve ser utilizado em portadores de miocardiopatia grave, doença coronariana e psicose.

"O dissulfiram, gente, é uma droga que causa aversão ao uso do álcool. O paciente não vai querer beber porque ele vai passar mal! Vai pegar nojo do álcool... Essa é a ideia! O chamado 'efeito dissulfiram' também é conhecido como o 'efeito antabuse'!"

Só para você lembrar... EFEITO ANTABUSE (OU DISSULFIRAM):

FÍGADO: etanol → (ADHG) acetaldeído → (ALDH) acetato → eliminado em urina, pulmão, fezes.

"O efeito antabuose ou dissulfiram funciona da seguinte forma: quando você bebe, qual é o álcool? É o etanol! É o álcool etílico, que está na cerveja, cachaça, whisky, etc. Esse etanol vai ser metabolizado e, claro, o principal local de metabolização é o fígado, em acetaldeído, graças a álcool desidrogenase (ADHG). E aí o acetaldeído vai ser metabolizado pela aldeidodesidrogenase (ALDH) e vai se transformar em acetato, que é eliminado na urina, pulmão, pele, fezes... E o álcool vai embora do seu corpo. Observe: quem exerce todos os efeitos que já citamos do álcool é o etanol! Agora... E o dia seguinte? E a ressaca? Quem é o culpado por ela? É o acetaldeido! E qual é a ideia, então? O dissulfiram é um medicamento que bloqueia a aldeidodesidrogenase! O que acontece? Eu não transformo ela em acetato! Fica muito acetaldeido circulando... E é o acetaldeido o responsável pela ressaca, o responsável por fazer o paciente passar mal! Então, qualquer medicamento que atue na ALDH, potencializando a ressaca, gera o efeito antabuse!"

Outros

- Topiramato, gabapentina, baclofeno, ondasentrona.

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA:

→ BENZODIAZEPÍNICO

"Agora... Se eu internei por abstinência do álcool, um paciente usuário pesado, dependente e que interna por uma pneumonia, por exemplo, em menos de 24h, por causa da ausência do uso do álcool, já começa a tremer... Pode evoluir com delirium, fazer alteração disautonômica... O que você faz? Benzodiazepínico! A abstinência não é o contrário do efeito da droga? Se a droga deprime, o efeito oposto é a ansiedade, delírio, alucinação, nervosismo... Faça o benzodiazepínico para acalmar ele! A abstinência é esse 'nervosismo', ao contrário da intoxicação aguda..."

→ REPOR TIAMINA

"Mesma coisa também... A diferença, gente, na verdade, é que aqui na abstinência entra o benzodiazepínico... Lá na intoxicação aguda não entra. Por quê? Porque o paciente já está rebaixado..."

→ FENITOINA NÃO DEVE SER UTILIZADA PARA TRATAMENTO DAS CRISES EPILÉPTICAS NESSES PACIENTES.

→ **SE DELIRIUM TREMENS REFRATÁRIO:** fenobarbital, propofol e dexmedetomidina são opções. **NÃO É SÓ TREMEDEIRA! TEM QUE ESTAR DELIRANDO TAMBÉM!**

→ **DEVE-SE EVITAR O USO DE ANTIPSICÓTICOS,** pois diminuem o limiar convulsivo.

Observação: DELIRIUM TREMENS É MAIS COMUM EM PACIENTES QUE JÁ TEM UMA PATOLOGIA DE BASE. De uma forma geral, não é tão comum assim (5%)... A mortalidade é de 20%.

Opioides

Quem são? MORFINA, HEROÍNA, METADONA, FENTANIL, ÓPIO...

(1) INTOXICAÇÃO AGUDA:

→ EUFORIA, RELAXAMENTO, RETARDO...

"Começa a ficar eufóricozinho igual ao álcool, daqui a pouco relaxa, fica com retardo, um soninho, coma... Você já sabe disso tudo!"

→ EFEITO PARASSIMPÁTICO: CONSTIPAÇÃO, BRADICARDIA, ANOREXIA, SEDAÇÃO, HIPOTENSÃO, DEPRESSÃO RESPIRATÓRIA, MIOSE, COMA...

"Um ponto fundamental é o fato de causar muito efeito parassimpático! Até então a gente vinha só com simpático (luta ou fuga)... Agora é o efeito parassimpático exagerado! O paciente vai ter constipação, bradicardia, anorexia, sedação, hipotensão, depressão respiratória, MIOSE e coma! Numa prova, se tiver um paciente em coma, com pupila miótica (fechadinha), ou é AVE pontino, ou é intoxicação por droga com efeito parassimpático (no simpático há midríase), o opioide!"

→ TRATAMENTO: NALOXONE

"É o antídoto para reverter os efeitos!"

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(2) ABSTINÊNCIA:

→ HIPERATIVIDADE SIMPÁTICA (MIDRÍASE, HIPERTENSÃO, SUDORESE, TREMOR, DOR ABDOMINAL, DIARREIA, RINORREIA, LACRIMEJAMENTO, CALAFRIOS, FISSURA...)

"Se a pessoa é dependente de fentanil, de morfina (drogas de maior acesso aos anestesistas, fique atento em prova) e está em abstinência, lembre que o efeito da droga é oposto! Há hiperatividade simpática! Lembra o paciente do álcool... Pode chegar ao ponto de fazer delirium tremens? Pode... Tem tremor... Pode fazer! Não é só o álcool que faz, apesar de ser a mais clássica!"

→ TRATAMENTO: SUPORTE (ANTITÉRMICO, CLONIDINA, BENZODIAZEPÍNICO, NALTREXONA, BUPREMORFINA...) + METADONA

"Suporte, clonidina (bloqueio alfa adrenérgico), benzodiazepínico para acalmar... E metadona! É um opioide, mas da feita que você coloca ela na boca do paciente, acaba a abstinência! Pode fazer em comprimido que é fraco... Faça um comprimido e vá reduzindo aos poucos. Você faz um opioide que permite um maior controle, e vá reduzindo gradativamente... Aliás, na abstinência por álcool, se você der álcool para o paciente, ele também melhora. Aqui, se deu opioide melhora... Mas você pode começar a metadona, porque ela é fraca!"

Benzodiazepínicos

AGONISTAS GABAÉRGICOS

"São medicamentos 'calmantes', que acalmam... Te falei lá em ansiedade que eram medicamentos agonistas GABAérgicos. O GABA diminui a atividade cerebral... Se estimulo GABA, você 'deprime'! Em pouco tempo de uso, pode haver dependência!"

(1) ABSTINÊNCIA:

→ TREMORES, PALPITAÇÕES, CEFALEIA, INSÔNIA, PESADELO, NÁUSEA, DÉFICIT DE MEMÓRIA, DELIRIUM/ALUCINAÇÕES, CONVULSÕES. PODEM INICIAR 2-10 DIAS AP´´OS A PARADA DO MEDICAMENTO!

"Paciente tomou benzodiazepínico por algumas semanas em dose alta e eu resolvi tirar... O que acontece? Lembre que o efeito é rebote! O paciente vai ter tremores, palpitação, insônia, cefaleia, pesadelos, déficit de memória, delirium/alucinações, convulsões... Repara, pessoal, que a diferença entre a abstinência de álcool, opiáceo e benzodiazepínico é NENHUMA! Lembra que eu falei que o opiáceo poderia fazer delirium tremens? Aqui também pode... Delírio com tremores! Atividade simpática!"

→ TRATAMENTO: REDUÇÃO GRADATIVA DA DOSE + DOENÇA DE BASE

"Volte com o benzodiazepínico para ele e vá diminuindo lentamente (igual a questão da metadona) e trate a doença de base envolvida (geralmente o paciente é ansioso, deprimido) para evitar que esse paciente recorra mais uma vez ao uso inadequado dos benzodiazepínicos."

(2) INTOXICAÇÃO AGUDA:

→ SUPORTE RESPIRATÓRIO + FLUMAZENIL

"O quadro clínico eu não vou nem te falar... Você já sabe: é sonolência, cansaço... Rebaixa, rebaixa, rebaixa, rebaixa... Pára de respirar! Lembra: rebaixou com o álcool, inibe centro respiratório; rebaixou com opioide, inibe centro respiratório; rebaixou com benzodiazepínico, inibe centro respiratório. Quem rebaixa, pode deixar sem respirar! Lembra disso! Para o tratamento, além do suporte respiratório, existe um antídoto para os casos agudos que é o flumazenil."

Benzodiazepínicos de LONGA DURAÇÃO (meia-vida > 24h): **DIAZEPAM, CLONAZEPAM, flurazepam, nitrazepam, clordiazepáxido**

Benzodiazepínicos de DURAÇÃO INTERMEDIÁRIA (meia-vida entre 6-24h): **ALPRAZOLAM, estazolam, BROMAZEPAM, LORAZEPAM**

Benzodiazepínicos de CURTA DURAÇÃO (meia-vida < 6h): **MIDAZOLAM, triazolam**

Drogas Estimuladoras do SNC

Nicotina

AGONISTA NICOTÍNICA DOS RECEPTORES DA ACETILCOLINA

"Adora cair em prova... É uma substância que está no cigarro e que também excita! Estimula! É uma agonista nicotínico dos receptores de acetilcolina!"

Estágios de Motivação

PRÉ-CONTEMPLAÇÃO: não há intenção de parar. Acha lindo fumar...

CONTEMPLAÇÃO: sabe que não deve, mas não cogita mudar.

PREPARAÇÃO: sabe que não deve e se prepara para mudar.

AÇÃO: para de fumar.

MANUTENÇÃO: estratégias para prevenir a recaída.

Estratégias para o Tratamento

Intervenção breve:

- Avaliação, aconselhamento e preparo para o paciente parar. Nesse momento não há acompanhamento médico. Pode ser feito por qualquer profissional de saúde e deve ser realizada em 3 MINUTOS. Intervenção BREVE!

Terapia Cognitivo-Comportamental

- Tentar mudar no paciente pensamentos como "ficarei mais relaxado se eu fumar", "depois do trabalho mereço um cigarrinho".

Intervenção em Grupo

- Deve ter 12-15 participantes. Trocar experiências com outros.

Terapia Medicamentosa

Indicações

- ✓ Uso de 20 cigarros ou mais por dia;
- ✓ Uso de cigarro até 30 minutos após acordar e, no mínimo, 10 cigarros por dia;
- ✓ Escore de Fagerstrom igual ou maior que 5.
- ✓ Fumantes que já tentaram parar antes apenas com a terapia cognitivo comportamental.

1. Quanto tempo após acordar você fuma o seu primeiro cigarro?
(3) até 5 min (2) 6-30 min (1) 31-60 min (0) após 60 min

2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos, como igrejas, bibliotecas, cinemas, ônibus, etc?
(1) sim (0) não

3.Qual cigarro do dia traz mais satisfação?
(1) o primeiro da manhã (0) outros

4. Quantos cigarros você fuma por dia?
(0) menos de 10 (2) de 21 a 30
(1) de 11 a 20 (3) mais que 31

5. Você fuma mais freqüentemente pela manhã?
(1) sim (0) não

6. Você fuma mesmo doente, quando fica de cama a maior parte do tempo?
(1) sim (0) não

Interpretação: 0-2 muito baixa, 3-4 baixa, 5 moderada, 6-7 alta, 8-10 muito alta.

Carmo JT, Pueyo AA. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. Rev Bras Med. 2002;59(1/2):73-80.

ABSTINÊNCIA:

→ DISFORIA, INSÔNIA, ANSIEDADE, GANHO DE PESO, DEPRESSÃO...

"É uma droga que deixa você mais ligado, mais acordado, mais taquicárdico...O cigarro faz isso! Quando em abstinência, ocorre o efeito oposto... Te reduz, te deprime!"

→ TRATAMENTO:

-- EM GERAL DURA 8-12 SEMANAS, mas em algumas situações pode durar por mais tempo e até de forma indefinida. Normalmente **COMEÇAMOS COM MONOTERAPIA,** mas em situações especiais é permitida a associação de medicamentos, como falha com uma só droga, grau elevado de dependência, uso prévio de diversos medicamentos para parar de fumar. Como tratar a dependência é o que mais cai em termos de cigarro! Nós temos dois grupos de drogas: os derivados nicotínicos e os não nicotínicos.

-- **NICOTÍNICOS: ADESIVO; GOMA DE MASCAR**

"Os nicotínicos são representados pela própria nicotina em adesivos, goma de mascar... Você pode fazer isso! Vai substituindo pelo cigarro, que causa câncer de pulmão, né... Utiliza essas opções e vai reduzindo gradativamente... Ou seja, COMEÇA COM A MAIOR DOSE POSSÍVEL."

-- **NÃO-NICOTÍNICOS: BUPROPIONA (DIMINUI LIMIAR CONVULSIVO; VARENICLINA (AGONISTA NICOTÍNICO CENTRAL).**

"Lembra lá da aula de depressão? A bupropiona é um tetracíclico (não esqueça que ela diminui o limiar convulsivo). Temos também a vareniclina, um agonista nicotínico de ação central. Esses grupos de medicamentos representam a primeira linha no tratamento! Agora... Se pintar na prova um paciente epiléptico que quer parar de fumar... Não pode a bupropiona! Fique atento pois isso aparece em prova!"

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

-- **ALTERNATIVOS: NORTRIPTILINA, CLONIDINA.**

"Como segunda linha, como alternativa, você tem a nortriptilina e a clonidina. Sempre perguntam isso em prova... Quem são os de primeira linha? Bupropiona e vareniclina! Quem são os de segunda linha? Nortriptilina e clonidina!"

Organizando...

PRIMEIRA LINHA: NICOTINA, VARENICLINA, BUPROPIONA.

SEGUNDA LINHA: NORTRIPTILINA, CLONIDINA.

Cuidados...

Se insuficiência coronariana aguda: EVITAR NICOTINA, apesar de ser segura para doença cardiovascular (usar com cautela nos casos AGUDOS, como nas primeiras duas semanas pós-IAM).

Se gestantes: EVITAR VARENICLINA!

Se epiléptico/histórico convulsivo: EVITAR BUPROPIONA!

Cocaína

AUMENTA *DOPAMINA*, NORADRENALINA E SEROTONINA

"A cocaína consegue aumentar as monoaminas cerebrais! Ela faz uma descarga de dopamina, noradrenalina e serotonina! No caso da cocaína, é principalmente o excesso da dopamina!"

(1) INTOXICAÇÃO AGUDA:

→ **IRRITABILIDADE, MANIA, ALUCINAÇÃO, DELÍRIO, HIPERATIVIDADE AUTONÔMICA SIMPÁTICA.**

"Se aumenta dopamina, noradrenalina e serotonina, o paciente começa a ficar maníaco, cheio de noradrenalina começa a ficar irritado, cheio de dopamina começa a alucinar, delirar... E essa questão toda de aumentar a atividade da noradrenalina acaba gerando uma hiperativitade autonômica simpática! Taquicardia, palpitação, hipertensão, sudorese, espasmo vascular... Se é um paciente coronariopata, pode morrer..."

→ **TRATAMENTO: BENZODIAZEPÍNICO, FENTOLAMINA + EVITAR BETABLOQUEADOR**

"Benzodiazepínico para dar uma acalmada... Se estiver alucinando, delirando, entra, claro, com o haldol... E outro ponto importante é a questão da fentolamina, que é um bloqueador alfa adrenérgico. Lembre que, nesses casos, entre beta e alfa, é melhor bloquear o alfa! Com o beta livre, eu ainda permito uma vasodilatação, que diminui a PA e a RVP. Se eu fizer betabloqueador, eu deixo alfa livre e ocorre vasoconstrição, piorando o caso. Evite betabloqueador!"

(2) ABSTINÊNCIA:

→ **DISFORIA, ANSIEDADE, DEPRESSÃO, IDEAÇÃO SUICIDA, SONOLÊNCIA, FADIGA...**

"Já sabe... Se a droga é estimuladora, o efeito da abstinência é o contrário. O paciente deprime..."

CUIDADOS:

→ **SUCCINILCOLINA DEVE SER EVITADA NA SEQUÊNCIA RÁPIDA DE INTUBAÇÃO**.

- **BENZODIAZEPÍNICO** deve ser utilizado na agitação psicomotora.
- No caso de hipertensão grave fazer **FENTOLAMINA** (alfa-1 e alfa-2 adrenérgico) e **NÃO FAZER BETABLOQUEADOR,** inclusive o labetalol!

Crack (Cocaína + Bicarbonato de Sódio)

FUMADO/EFEITO MAIS RÁPIDO/MAIS POTENTE

"O crack (cocaína + bicarbonato de sódio) é fumado... E sendo fumado, ele rapidamente é absorvido pelo pulmão. O efeito é muito mais rápido e em compensação muito mais curto. E toda droga que tem efeito muito rápido e curto é potente! Isso acaba estimulando muito a dependência... Lembre que a cocaína está presente... A intoxicação aguda, a abstinência e a conduta serão as mesmas!"

Anfetamina

METANFETAMINA, ECSTASY, "BOLA", "REBITE", "ICE"

"O nome utilizado depende da gíria do local de quem está usando..."

AUMENTAM *DOPAMINA*, NORADRENALINA

"O importante é saber que as anfetaminas aumentam dopamina e noradrenalina! Vai ser tudo igual à cocaína..."

ABSTINÊNCIA E INTOXICAÇÃO AGUDA = COCAÍNA!

"É o paciente que na abstinência vai estar para baixo, e agitado na intoxicação aguda... É igual na cocaína! Eu já sei como lidar..."

POLIDIPSIA!

"O dado fundamental para diferenciá-la da cocaína é a polidipsia! Esse paciente faz uma polidipsia psicogênica! É o cara da balada que fica dançando com uma garrafinha de água... Pode fazer hiponatremia dilucional! Muito cuidado com os distúrbios hidroeletrolíticos da intoxicação aguda das anfetaminas! Beleza?"

TRATAMENTO: SUPORTE CLÍNICO + BENZODIAZEPÍNICOS.

Drogas Perturbadoras do SNC

Alucinógenos

Quem são? Cogumelos (psilocibina), cacto (mescalina), harmina, LSD.

Os principais efeitos ocorrem no sistema **SEROTONINÉRGICO.** A tolerância se desenvolve rapidamente. Não existe dependência física e nem síndrome de abstinência, mas pode haver dependência psicológica.

(1) INTOXICAÇÃO AGUDA

- Ansiedade, depressão, medo de perder o juízo, paronoia, julgamento prejudicado, alterações na percepção em estado de vigília, despersonalização + efeitos adrenérgicos (midríase, taquicardia, sudorese, palpitações, visão turva, etc). É um quadro semelhante a de um paciente **ESQUIZOFRÊNICO!**
- Tratamento: **SUPORTE + TRANQUILIZAÇÃO**. Os sintomas desaparecem com o tempo. **EM CASOS GRAVES PODEMOS FAZER HALOPERIDOL E BENZODIAZEPÍNICOS.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. TRANSTORNOS DO HUMOR

TRISTEZA PATOLÓGICA (DEPRESSÃO) ←→ NORMAL ←→ ALEGRIA PATOLÓGICA (MANIA)

"O humor começa a flutuar entre tristeza e alegria de forma patológica! Você está normal e passa na residência, fica feliz. Está normal e não passa, fica triste. O que nos interessa são os indivíduos que vão lá no fundo do poço, lá na tristeza patológica, ou vão lá no céu, lá na felicidade máxima, na alegria patológica. São os extremos do humor! O extremo da tristeza patológica é a depressão e o da alegria patológica é a mania! Vamos flutuar agora nesses dois níveis de humor, começando primeiramente pela depressão."

Depressão "queda patológica do humor"

Epidemiologia

MULHERES (2:1) → 15-25% DA POPULAÇÃO → 50-60% RECORREM → ASSOCIADA COM OUTRAS COMORBIDADES (DPOC, CÂNCER, DIABETES) → SEM PREFERÊNCIA DE CLASSE SOCIAL → QUEDA DE SEROTONINA E NORADRENALINA (principalmente)

"Olha bem esse número, pessoal... ¼ da população teve ou terá ou tem um episódio depressivo na vida! É por isso que cai muito em prova... Também não tem preferência de classe social, assim como na esquizofrenia e no delirium."

Clínica

TRISTEZA, MELANCOLIA, APATIA, TÉDIO, FADIGA, CULPA, LENTIFICAÇÃO DO PENSAMENTO, HIPOBULIA, PSEUDODEMÊNCIA, DORES CRÔNICAS, ALTERAÇÃO DE SONO E APETITE...

"Joga o paciente 'lá para baixo', tira toda a força dele... O pensamento fica lentificado, podendo chegar a um ponto de fazer um quadro igualzinho ao da demência (mas que não é demência), chamado de pseudodemência! Repare que é um importante diagnóstico diferencial com demência no idoso, hein! Fique atento! Dor crônica que não resolve e alteração do apetite (para mais ou para menos) também podem estar presentes."

SEMPRE PESQUISAR IDEIAS DE SUICÍDIO! RISCO MAIOR EM: HOMEM, IDOSO, SOLITÁRIO, DOENÇA CRÔNICA...

"Sempre! O risco é maior no homem, idoso, um solitário, que tem alguma doença crônica debilitante... É importante colocar isso, pois as provas adoram colocar os fatores de risco ligados ao suicídio na depressão! Os esquizofrênicos também podem tentar o suicídio, mas esse é o perfil epidemiológico daqueles com depressão!"

Classificação (Cid-10)

LEVE: NÃO IMPEDE AS ATIVIDADES DIÁRIAS (2 OU 3 SINTOMAS)

"O paciente vai trabalhar, casa, tem filhos... Ele vive! Vai indo... Como algo mais concreto, temos 2 ou 3 sintomas. Às vezes isso cai em prova e a gente tem que ficar contando as manifestações clínicas."

MODERADA: IMPEDE AS ATIVIDADES DIÁRIAS (4 OU MAIS SINTOMAS)

"Já ocorre um prejuízo social em decorrência da depressão! Não sai mais, perde o emprego, não quer mais a esposa... 4 ou mais sintomas caracterizam a depressão moderada."

GRAVE: IDEIAS SUICIDAS MARCANTES

"Não tem o que discutir... Tem ideias suicidas marcantes? Se sim, é uma depressão grave!"

Diagnóstico

CLÍNICO (FENOMENOLÓGICO) → PELO MENOS 2 SEMANAS!

"É igual à esquizofrenia, né, gente. O diagnóstico é fenomenológico, pela clínica, pela história!"

Atenção! DSM-V → A DEPRESSÃO JÁ PODE INICIAR JÁ NO PERÍODO DE LUTO (14 DIAS)!

"Atenção para esse ponto que é relativamente novo. Sempre após uma perda importante, a gente tem uma reação de luto. A pessoa perde um ente querido e fica triste, saudoso, não quer sair de casa, tem saudade... A gente sabe que por definição o luto dura 14 dias. Se por acaso o paciente passar de 14 dias dessa forma, a gente começa a desconfiar que ele deprimiu por causa dessa perda importante... Então, ERA dessa forma! O DSM-V diz que não pode mais haver essa separação! Eles dizem que luto é uma coisa e depressão é outra! Dizem que a depressão pode ocorrer mesmo dentro desse período de luto! O CID-10 continua com o conceito antigo."

Tratamento

FORMA LEVE = PSICOTERAPIA

FORMAS MODERADA-GRAVE: PSICOTERAPIA + FARMACOTERAPIA

"Para tratar a depressão, vamos usar os antidepressivos! São diversos grupos..."

O TRATAMENDO DEVE DURAR DE 6-9 MESES!

COMEÇAR COM ↓DOSES E SE NÃO MELHORAR EM 6 SEMANAS, AUMENTAR! SE AINDA NÃO MELHORAR, AVALIAR TROCA OU ASSOCIAÇÃO DA DROGA!

(1) Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina

→ 1ª ESCOLHA (MELHOR PERFIL DE TOLERABILIDADE)

"São considerados o de 1ª escolha, o de 1ª linha, por ter o melhor perfil de tolerabilidade! Ou seja, promove menos efeitos colaterais em relação aos outros medicamentos!"

→ EXEMPLOS: FLUOXETINA, CITALOPRAM, PAROXETINA, SERTRALINA...

"Surgiu um paciente com depressão na prova, o que eu marco? Um desses dessa lista aí de cima!"

→ EFEITOS COLATERAIS (TENDEM A DIMINUIR COM O TEMPO): TONTURA, PERDA DO APETITE, QUEDA DA LIBIDO, NÁUSEAS, VÔMITOS, DOR ABDOMINAL, RETARDO NA EJACULAÇÃO...

"Têm um maior perfil de tolerabilidade, mas também têm efeitos colaterais... Mas o bacana é que esses efeitos tendem a diminuir com o tempo! Quanto mais tempo de uso, menos efeito colateral o paciente apresenta! Repare que são medicamentos que inicialmente vão alterar a função sexual. Com o tempo vai melhorando..."

CITALOPRAM E ESCITALOPRAM: menor interação medicamentosa;
CITALOPRAM: alarga intervalo QT;
FLUOXETINA: perda de peso;
SERTRALINA: diarreia;
PAROXETINA: mais efeito anticolinérgico.

(2) Tricíclicos (AÇÃO PREFERENCIALMENTE NORADRENÉRGICA):

"São medicamentos que atuam com o bloqueio de dopamina, serotonina e preferencialmente de noradrenalina!"

→ EXEMPLOS: AMITRIPTILINA, NORTRIPTILINA, CLOMIPRAMINA (+ SEROTONINÉRGICA)

"A clomipramina é mais serotoninérgica! São efeitos que lembram mais os inibidores seletivos citados acima!"

→ EFEITOS COLATERAIS: ANTICOLINÉRGICOS (BOCA SECA, CONSTIPAÇÃO, RETENÇÃO URINÁRIA, VISÃO TURVA, DEMÊNCIA), HIPOTENSÃO, SONOLÊNCIA, ALTERAÇÃO DA CONDUÇÃO CARDÍACA, GANHO DE PESO. EVITAR EM IDOSOS E CARDÍACOS!

"Como inibem diversos neurotransmissores, acabam causando muitos efeitos colaterais! No meio psiquiátrico, a gente chama os tricíclicos de 'drogas SUJAS'. Temos efeitos anticolinérgicos clássicos! E temos que ter muito cuidado com o idoso... Lembra do delirium? Quem é o neurotransmissor da cognição que acaba caindo 'lá'? Acetilcolina! Então, se eu tenho uma droga anticolinérgica, posso acabar causando demência... O uso de tricíclico é diagnóstico diferencial de demência! A pessoa também fica com uma vontade aumentada de consumir doces, carboidratos... É típico: a menina começa a tomar tricíclicos, engorda, e fica com a boca seca..."

→ NÃO USAR: GLAUCOMA DE ÂNGULO FECHADO, BAVT/BRD.

"Nem brinque de usar nos casos de glaucoma de ângulo fechado! E como promovem alteração da condução cardíaca, não use nos casos, por exemplo, de BAVT, BRD... Cuidado com idoso, com cardiopata, com hiperplasia prostática (devido retenção urinária)..."

NORTRIPTILINA: pouco efeito anticolinérgico;
AMITRIPTILINA muito efeito anti-histamínico.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(3) Inibidores Duplos da Receptação de Serotonina e Noradrenalina (DUAIS):

→ POTENTES!

"São medicamentos bastante potentes! Promovem efeitos muito rapidamente!"

→ EXEMPLOS: VENLAFAXINA, DULOXETINA

"São 'parentes' dos ISRS, mas também com uma ação noradrenérgica!"

→ EFEITOS COLATERAIS: SEMELHANTES AOS ISRS E AUMENTAM A PA. EVITAR EM HIPERTENSOS!

"Semelhantes aos ISRS, pois inibem a receptação de serotonina, e aumentam a PA, pois aumenta a noradrenalina, aumenta o estímulo simpático. E quanto maior a dose, maior o incremento da PA! Então, é um aumento de pressão dose-dependente!"

(4) Atípicos

→ EXEMPLOS:

- **BUPROPIONA (AÇÃO DOPAMINÉRGICA – NÃO DÁ DISFUNÇÃO SEXUAL; PRIMEIRA LINHA PARA TABAGISMO; BAIXA O LIMIAR CONVULSIVANTE; NÃO USAR PARA ANOREXIA/BULIMIA).**

"Também tem ação dopaminérgica! Não é só a questão noradrenérgica, serotoninérgica... Também entra a dopamina! E o bacana é que ela não dá disfunção sexual! É útil para o paciente tabagista, mas daqui a pouco falamos melhor sobre isso... o GRANDE problema é que ela baixa o limiar convulsivante... Gente, a bupropiona é uma droga que vai aparecer lá no tratamento do tabagismo! É lá que ela aparece... É droga de primeira linha para o tabagismo! Em prova, geralmente colocam um tabagista com epilepsia! Nesse caso, não pode bupropiona! Fique atento para esses dois últimos dados!"

- **TRAZODONA (PRIAPISMO; BEM TOLERADA; BOA PARA IDOSO; SEDATIVA** – 'TRAZ A DONA PRO VOVÔ´)

"Não é comum... Pode levar ao priapismo! Entretanto, é bem tolerada... É uma boa droga para idoso! O vovô vai ficar até feliz com o efeito colateral! 'Traz a dona para o vovô'! O problema é que ela é sedativa... Dá muita sonolência!"

- **MIRTAZAPINA (MAIS SEDATIVO; ABRE O APETITE** – 'COME E DORME')

"É muito sedativa... Seu uso fundamental é para sedar o paciente! E ela também abre o apetite. Começa a comer e quer dormir... Marca aí que é a droga 'come e dorme'!"

- **AGOMETALINA (AGONISTA DOS RECEPTORES DE MELATONINA; AJUDA NO TRATAMENTO DA INSÔNIA; HEPATOTÓXICA; POUCOS EFEITOS COLATERAIS → NÃO CAUSA GANHO DE PESO, SINTOMAS TGI, CARDÍACOS E DISFUNÇÃO SEXUAL.**

(5) Inibidores da Monoaminoxidase (Imao)

"São ótimos, não para o dia-dia, mas para caírem em prova!"

→ AUMENTAM 3 MONOAMINAS (NORA, SEROTONINA E DOPAMINA)

"São drogas que aumentam as 3 monoaminas cerebrais: noradrenalina, serotonina e dopamina! São drogas potentes! Aumentam bastante esses neurotransmissores!"

→ EXEMPLO: TRANILCIPROMINA

"O bom é que na prova nem cai esse nome... Cai mais como 'IMAO' mesmo!"

→ CUIDADOS: INTERAÇÃO COM TIRAMINA (QUEIJO, CERVEJA, VINHO, LEITE); PACIENTE ASMÁTICO = RISCO DE CRISE HIPERTENSIVA.

"É isso que costuma cair... Ocorre interação com o aminoácido tiramina, presente no queijo, cerveja, vinho, leite... A tiramina é um aminoácido precursor de monoaminas! Se eu já estou tomando medicamento que aumenta amina e tomo tiramina, eu vou ter muito efeito colateral... Um muito importante é o risco de crise hipertensiva! A tiramina é principalmente precursora de noradrenalina! Muito cuidado com o paciente asmático também, gente! Ele toma o que? Beta-2 agonista adrenérgico! Aumenta o que? Noradrenalina... Aumenta ainda mais o risco de crise hipertensiva!"

ATENÇÃO! INTERNAÇÃO SE RISCO DE SUICÍDIO!

"Não tem o que discutir! Isso é muito grave e esse paciente deve ser internado!"

Mania "Euforia e alegria patológica"

Características

SEM PREFERÊNCIA DE SEXO → 1-4% DA POPULAÇÃO

"Enquanto depressão preferia mulher, aqui não tem preferência! Com essa prevalência de 1-4%, a gente perceba que é muito mais comum 'cair' humor, do que 'subir' humor!"

Clínica

AUMENTO DA AUTOESTIMA, LOGORREIA, INSÔNIA, ↓ATENÇÃO, ARROGÂNCIA, DELÍRIO, FUGA DE IDEIAS, ↑SEXUALIDADE... CAUSA PREJUÍZO SOCIAL!

"Esse paciente vai ter uma enxurrada de monoaminas cerebrais (nora, dopamina, serotonina)! Isso tem duas consequências fundamentais: (1) o paciente fica extremamente acelerado: não dorme mais, não para de se mexer, fala gesticulando o tempo inteiro, não para de falar (logorreia), não completa um pensamento, pois em pouco tempo surge um outro pensamento por cima desse (fuga de ideias); (2) fica com a maior autoestima do planeta: é o mais bonito de todos e por isso se veste muito bem, comprando muitas roupas caras e bonitas, compra um carro maravilhoso, faz investimentos arriscados pois acha que tem capacidade de perceber como funciona o mercado financeiro... Se arrisca bastante financeiramente... E aí você perceba ruína, a gravidade que é essa questão da mania! Com a autoestima lá em cima, o cara começa a arranjar uma porção de namorada... Há aumento da sexualidade, múltiplos parceiros... O cara nem usa camisinha, pois acha que não fica doente! Começa a andar de carro a 1.000 por hora... Começa a se arriscar muito e também a arriscar a vida dos outros! Fica arrogante... Quem é você para dar algum conselho para ele?

Ele pode te agredir... Então, marca aí: causa prejuízo social! É muito grave... Destrói família, relacionamentos, o próprio paciente, todos que estão em volta dele... Ainda bem que é menos comum que a depressão! Indivíduos maníacos podem querer sair correndo na rua pelados de tão felizes que estão..."

CUIDADO! HIPOMANIA → MANIA, MAS SEM PREJUÍZO SOCIAL! "Fique atento para um conceito que o DSM-V usa muito! É o paciente 'quase maníaco'! Está muito acelerado, mas não há prejuízo social! Também está com aumento da sexualidade, também não dorme, mas consegue viver..."

Diagnóstico

O EPISÓDIO DEVE DURAR PELO MENOS UMA SEMANA (ou qualquer duração, se a hospitalização é necessária).

Tratamento

INTERNAÇÃO + ANTIPSICÓTICO E/OU BENZODIAZEPÍNICO.

"Você acha que o paciente maníaco vai aceitar ir ao médico, vai aceitar ouvir as suas orientações? Claro que não... Quem é você para dizer que ele está doente? Ele está se achando o 'máximo' nesse momento! Está em risco e colocando pessoas em risco... Então, tem que internar e 'acalmar esse leão' com um antipsicótico (como uma amplictil, que tem um efeito mais sedativo). Se o amplicitil, por exemplo, não resolver, você acrescenta mais outro sedativo, um benzodiazepínico. O objetivo é 'botar para baixo', acalmar esse paciente! É o paciente muito, muito, muito acelerado!"

SE HIPOMANIA, MANIA LEVE-MODERADA: MONOTERAPIA COM RISPERIDONA OU OLANZAPINA.

Bipolar

Definição

"Eu te mostrei a depressão e te mostrei a mania... Agora eu vou te jogar as duas coisas!"

(CID-10)

MANIA/HIPOMANIA 2X OU MANIA/HIPOMANIA + DEPRESSÃO

"Segundo o CID-10, é o paciente com mania + mania ou mania + depressão! Ou seja, o CID-10 diz que tem que ter pelo menos dois episódios de transtorno de humor, sendo que um obrigatoriamente tem que ser a mania!"

(DSM-V)

UM EPISÓDIO DE MANIA = BIPOLAR TIPO 1

UM EPISÓDIO DE HIPOMANIA = BIPOLAR TIPO 2

"A chance de isso cair na prova é de 100%. Preste atenção! Para o paciente ser bipolar, precisa obrigatoriamente de depressão? Não precisa! Se for maníaco + maníaco ou só maníaco, segundo o DSM-V, já é bipolar! É esse o ponto que vai cair na prova... Dificilmente eles vão colocar o paciente maníaco que migrou para depressão, pois ficaria fácil... O bipolar não precisa dos dois polos! Basta a mania para dizer que ele é!"

Tratamento

MANUTENÇÃO: LÍTIO (1ª LINHA); VALPROATO; CARBAMAZEPINA; TOPIRAMATO

"Na depressão, trata a depressão... Na mania, trata a mania! Mas, olha, entre crises, estabiliza o humor! E o grande estabilizador do humor é o lítio (primeira linha). Agora, os anticonvulsivantes também são estabilizadores do humor, como o valproato, carbamazepina, topiramato... Primeira linha é o lítio!"

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

O lítio possui a dose terapêutica muito semelhante a dose tóxica e por isso os efeitos colaterais acabam caindo muito nas provas.
Um dos efeitos mais descritos é a DISFUNÇÃO DO NÉFRON DISTAL, especialmente no túbulo coletor, causando RESISTÊNCIA AO ADH e DIABETES INSIPIDUS NEFROGÊNICO. Esses pacientes se queixam de POLIÚRIA e POLIDIPSIA.
Causa ainda GANHO DE PESO, HIPOTIREOIDISMO, ↓LIMIAR CONVULSIVANTE, ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS.
NEFRITE INTERSTICIAL é um achado nos usuários crônicos de lítio, mas usualmente não causa qualquer transtorno à função renal.

E se o paciente tem depressão, melhora, e depois volta a ter depressão, é bipolar? Não...

A depressão pode recorrer!

Se eu 'encher a cara' de antidepressivo, eu fico maníaco? Fica...

A mania não é o oposto da depressão? Por isso, é fundamental a avaliação do uso de drogas e também a cautela com o uso dessas drogas nos depressivos, pois eles podem ficar maníacos!

- **O ANTIDEPRESSIVO TRICÍCLICO É O MAIS RELACIONADO COM A VIRADA MANÍACA!**
- **NA DEPRESSÃO DO TRANSTORNO BIPOLAR, SEMPRE ASSOCIAR UM ESTABILIZADOR DO HUMOR** (LÍTIO OU VALPROATO. Outras alternativas: carbamazepina, lamotrigina).
- No **MANEJO CRÔNICO**, está indicada a **RETIRADA GRADUAL** dos medicamentos em uso para o manejo do **QUADRO AGUDO**, como benzodiazepínicos, antipsicóticos sedativos, antidepressivos e **MANUTENÇÃO** com as seguintes opções: **LÍTIO, LAMOTRIFINA, VALPROATO, OLANZAPINA, QUETIAPINA, LÍTIO + QUETIAPINA**, etc.

CUIDADO! NÃO CONFUNDA O TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO COM O PACIENTE MANÍACO!

→ SE A PSICOSE VEIO PRIMEIRO: ESQUIZOAFETIVO!

"Lembra que o esquizoafetivo é aquele paciente psicótico e que pode alterar o humor e ficar bipolar? Aqui o maníaco também pode ter delírio de grandeza! Conversa com Deus, é o enviado de Deus... Muito cuidado para não confundir! A grande chave é o seguinte: quem veio primeiro? Foi a psicose que depois virou mania? Ou a mania que ficou delirante? Se foi a psicose, é transtorno esquizoafetivo! Se for a mania, é o maníaco!"

Alguns diagnósticos diferenciais...

Distimia

DEPRESSÃO LEVE CRÔNICA > 2 ANOS

"Adora cair em prova... É a depressão leve crônica que dura mais de 2 anos. Então, na prova, se pintou uma depressão que dura mais de 2 anos, fique atento!"

"MAL-HUMORADO"

"Já que é leve e crônica, é aquele paciente mal humorado!"

TRATAMENTO: ANTIDEPRESSIVO + PSICOTERAPIA. A RESPOSTA É MAIS FRUSTRANTE!

"É o mesmo da depressão! Antidepressivo (ISRS ou outros) + psicoterapia! Gente, a psicoterapia surgiu nesse momento da aula, mas qualquer transtorno psiquiátrico tem psicoterapia também, tá?"

Ciclotimia

INSTABILIDADE PERSISTENTE DO HUMOR → MENOS GRAVE QUE O BIPOLAR → QUASE DEPRIMIDO E QUASE HIPOMANÍACO → ESSES PERÍODOS DEVEM OCORRER POR PELO MENOS 2 ANOS!

"Como assim? É menos grave que o bipolar porque é o paciente quase deprimido e quase hipomaníaco. É aquele seu amigo que acorda feliz, vai para a faculdade, organiza o churrasco, compra a carne, liga pra todo mundo e... Não vai para o churrasco. No outro dia de manhã ele não te comprimenta, está desanimado, não quer ir pra lugar nenhum... Chega de noite, está alegre de novo, quer ir pra festa... Então, fica nessa de quase deprime, quase fica hipomaníaco... Fica alegre, fica triste, fica alegre, fica triste."

TRATAMENTO: IGUAL AO BIPOLAR.

"Você faz um estabilizador do humor... Ciclotimia é o bipolar bem menos grave!"

2. TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

"MEDO ANTECIPADO"

"O que é a ansiedade? É o medo antecipado! Por exemplo: você está aí agora assistindo a sua aula e a sua prova mais importante de residência é no dia 25 de janeiro. É de se esperar que no dia 24 desse mês você esteja uma pilha de nervos... Não vai querer comer, vai ter dor de barriga, vai ficar choroso, irritado... Isso é natural! Você está com medo porque tem prova no dia seguinte... Esse medo é a ansiedade! Embora os conceitos de medo e ansiedade sejam diferentes, a gente encaixa eles como a mesma coisa aqui... Mas isso é normal! Um pouco de ansiedade é até bom para te deixar ligado... O que não dá é que desde hoje você já não dorme mais, não come mais, não consegue mais estudar pois desconcentra rápido, fica taquicárdico estudando... Isso é o medo antecipado exagerado! É a ansiedade! E o interessante é que ela não deixa mais você 'andar para frente'! Você não consegue... Lembre que no medo é 'luta ou fuga'. O cérebro não funciona direito... Se você é assim, não vai passar na sua prova... Tem que tratar!"

SÃO OS MAIS COMUNS EM PRONTO-ATENDIMENTOS

"Esse medo antecipado pode se manifestar de diversas formas, o que faz com que o transtorno de ansiedade esteja presente em diversas doenças, não sendo uma coisa só! São os transtornos psiquiátricos mais comuns em PA! O paciente passa mal, tem dor no peito, sua frio, fica pálido... Se eu tenho medo, eu tenho reação adrenérgica! Palpitação, sensação de morte podem ocorrer..."

MAIS COMUM EM MULHERES (CLASSES SOCIAIS MAIS BAIXAS)

"Mais comum em mulheres e em classe social mais baixa! A ansiedade está mais relacionada à pobreza!"

NEUROTRANSMISSORES ENVOLVIDOS: SEROTONINA, NORADRENALINA, GABA

"É importante a gente entender os neurotransmissores envolvidos para entender mais tarde o tratamento. Ocorre diminuição da serotonina em alguns circuitos cerebrais (não é muito bem explicado, mas acontece), aumento da noradrenalina (por causa da luta ou fuga) e prejuízo do GABA! Os receptores GABAérgicos são receptores que acalmam, sedam, tiram a ansiedade o paciente... Dessa forma, daqui a pouco você vai entender o porquê das manifestações simpáticas, o porquê dos ISRS serem os grandes medicamentos e o porquê dos medicamentos que atuam no GABA acalmam o paciente. Quem são os medicamentos que mexem com o GABA? Os benzodiazepínicos! "

FÁRMARCOS QUE PODEM CAUSAR SINTOMAS DE ANSIEDADE:

- Corticoides, carbamazepina, cefalosporinas, broncodilatadores, tiroxinas, dopaminérgicos (amantadina, bromocriptina, levodopa, metoclopramida, antipsicóticos), simpaticomiméticos (efedrina, adrenalina, pseudoefedrina), digitálicos, anti-histamínicos, bloqueadores do canal de cálcio, antidepressivos (inibidores da receptação de serotonina, antidepressivos tricíclicos), insulina (associada à hipoglicemia), indometacina, anticolinérgicos (meperidina, oxibutinina), estimulantes (cafepina, anfetamina, aminofilina, cocaína, teofilina, metilfenidato), descontinuação de barbitúricos, benzodiazepínicos, narcóticos, álcool e sedativos,

Pânico

Conceitos

PREVALÊNCIA EM 2-3% → MAIS COMUM EM MULHERES (MEDIA DE IDADE: 24 ANOS). A PREVALÊNCIA DIMIMUI MUITO APÓS OS 60 ANOS.

"É o transtorno de ansiedade que mais cai em prova!"

ATAQUES DE ANSIEDADE INESPERADOS

"São indivíduos que estão quietos... É você aí que está assistindo a aula e de repente começa a tremer, suar, taquicardizar, hiperventilar e começa a ter a sensação de morte iminente! E aí você fica com medo da morte iminente... Se tem medo, é ansiedade! Se tem sintomas adrenérgico, é luta ou fuga, é ansiedade! São crises (crises!) de medo de morte!"

SEM NECESSIDADE DE FATOR DESENCADEANTE (ESPONTÂNEO)

"É claro que também pode acontecer por causa de um fator desencadeante (problema familiar, provas...), mas também pode acontecer de forma espontânea!"

Clínica

MEDO + SINTOMAS ADRENÉRGICOS

"Como eu te falei, são os sintomas típicos da ansiedade!"

→ PALPITAÇÕES, SUDORESE, TAQUICARDIA, TREMOR... MEDO DE PERDER O CONTROLE E MORRER!

→ PODE HAVER SÍNCOPE EM 20% DOS CASOS.

→ GERALMENTE PROCURA AJUDA IMEDIATAMENTE.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ ATAQUES DE CURTA DURAÇÃO (20-30 MINUTOS)

"O paciente sente esses sintomas e como não é maníaco, depressivo ou esquizofrênico, procura uma unidade de pronto atendimento... Por isso são os mais comuns no PA! A sorte é que o quadro só costuma durar de 20-30 minutos... Tudo bem? Vamos marcar então que o transtorno de pânico é 'o surto da ansiedade'!"

Diagnóstico

- **Ataque de pânico:** sintomas acima;
- **Transtorno de pânico:** sintomas acima + **1 MÊS** de apreensão ou preocupação persistente acerca de ataques de pânico adicionais ou sobre suas consequências (por exemplo, perder o controle, ter um ataque cardíaco, "enlouquecer"); uma mudança desadaptativa significativa no comportamento relacionada aos ataques (por exemplo, comportamentos que têm por finalidade evitar ter ataques de pânico, como esquivar-se de exercícios ou situações desconhecidas).

Tratamento

ANTIDEPRESSIVOS (ISRS, TRICÍCLICOS) + BENZODIAZEPÍNICO POR CURTO PERÍODO + PSICOTERAPIA POR 1-2 ANOS.

"O tratamento é com antidepressivos e os de escolha são os ISRS, apesar de não se saber, ao certo, o verdadeiro papel da serotonina no processo. Tricíclico pode também? Pode... Mas a preferência é ISRS! E não se esqueça... O ISRS pode demorar a fazer efeito... Para dar uma acalmada, uma segurada enquanto isso, a gente pode entrar com o benzodiazepínico por um curto período. Fique atento que os benzodiazepínicos são drogas mais sintomáticas, não devem ser utilizadas a longo prazo... Em longos períodos, já pode causar dependência em algumas semanas de uso... Pode haver intolerância, demência, depressão... Fica mais para uma fase aguda! Para qualquer situação psiquiátrica o pensamento é o mesmo: o benzodiazepínico é temporário! E não se esqueça, claro, da psicoterapia.Vou te adiantar, pois vai ficar repetitivo: ansiedade é praticamente sempre com essa tríade aí (antidepressivo + benzodiazepínico + psicoterapia)."

Agorafobia

Conceitos

MEDO DE LUGAR E TRANSPORTE PÚBLICO, SAIR DE CASA...

"Sempre que tiver o termo 'fobia', isso vai cair em transtorno de ansiedade... Fobia é medo! 'Agora' significa 'lugar público'! É medo de lugar público, seja uma praça, um transporte público, sair de casa... Por que esse medo de sair de casa? Porque se 'eu' sair de lá e tiver uma crise, não vai ter ninguém para me socorrer... Presta atenção! Isso é medo antecipado! A pessoa até pode sair em transporte público, sair de casa, mas desde que tenha alguém conhecido acompanhando!"

PODE DESENVOLVER CRISES DE PÂNICO!

"Então, você repara que o indivíduo pode ter só transtorno do pânico, só agorafobia e também pode ter as duas coisas!"

Diagnóstico

DSM-V

Era considerada uma complicação do transtorno do pânico, mas agora, segundo o DSM-V, é considerada um transtorno de ansiedade, **PODENDO EXISTIR COM OU SEM O TRANSTORNO DO PÂNICO**, embora comumente esteja associada a este.

Tratamento

ANTIDEPRESSIVO (ISRS) + BENZODIAZEPÍNICO POR CURTO PERÍODO + PSICOTERAPIA

"Mesma coisa, você já sabe como funciona!"

TOC

"O CID-10 mantém o TOC dentro de um transtorno ansioso. O DSM-V, diante da importância da doença, coloca ele de forma isolada. Mas, gente, é uma doença ansiosa... A gente tem que entender ela dentro dessa realidade!"

PENSAMENTO OBSESSIVO QUE GERA ATO COMPULSIVO

"O paciente fica reverberando na sua cabeça, dentro do circuito da ansiedade, um pensamento de medo. Por exemplo: hoje eu tô com medo de perder meu emprego, vou perder meu emprego, vou perder meu emprego... Hoje minha mãe vai morrer, minha mãe vai morrer, minha mãe vai morrer... Hoje eu vou machucar meu filho, vou machucar meu filho, vou machucar meu filho... Esses medos ficam no circuito da ansiedade e não saem mais! E todo pensamento que fica reverberando é um pensamento obsessivo! Repare que esse pensamento obsessivo é o medo! E aí, para tirar esse pensamento de medo da cabeça, a pessoa cria atos... Atos compulsivos! Atos que podem ou não ter a ver com o pensamento! Por exemplo: se ele não lavar a mão, vai ser comido por bactérias; se ele tem medo da mãe morrer, ele vai rezar o dia inteiro, fazer o sinal da cruz o dia inteiro... A ideia é essa! Pensamentos obsessivos sem noção que geram atos compulsivos para aliviar esse pensamento! Esse pensamento ou esse ato geralmente consomem, pelo menos, 1 hora do dia do paciente!"

PRESENÇA DE INSIGHT ('SABE QUE NÃO ESTÁ NORMAL')

"Esse paciente SABE que não está normal... Ele tem o chamado 'insight', ou seja, ele 'tem noção'. O esquizofrênico, o maníaco, por exemplo, não têm esse insight... O paciente com TOC tem noção disso e procura ajuda!"

2-3% DA POPULAÇÃO → 30% COM DEPRESSÃO ASSOCIADA

"Acomete 2-3% da população e 30% tem depressão associada! Tem a questão da serotonina alterada e tal... É até comum o transtorno ansioso, de uma forma geral, meio que andar de mãos dadas com a depressão."

Diagnóstico

NÃO PRECISA TER OBSESSÃO + COMPULSÃO! BASTA UMA!

- ✓ Os sintomas costumam durar 1 hora!

Tratamento

ANTIDEPRESSIVO (ISRS OU CLOMIPRAMINA) → MANTER POR 1-2 ANOS + PSICOTERAPIA

"O tratamento é com antidepressivo... E aí, gente, ISRS ou a clomipramina! Pode fazer um ou outro... Guarde que a clomipramina é o grande tricíclico para tratar TOC! Beleza?"

ANTIPSICÓTICO (PARA EFEITO SEDATIVO)

"Se tiver muito nervoso, muito surto, você pode fazer um antipsicótico para efeito sedativo, ou até um benzodiazepínico por um curto período de tempo."

EVITAR BENZODIAZEPÍNICOS...

"Você até pode fazer benzodiazepínico, como eu te falei, mas tente evitar... Dê preferência para um antipsicótico, tipo o amplictil... O paciente é compulsivo, tende a ficar dependente. Então, o benzodiazepínico, como causa dependência, deve ser evitado! Poder até pode, mas evite! Evite qualquer droga pra ele... Se sugerir que ele tome uma cervejinha a noite para se acalmar, é capaz de virar alcoólatra... Se oferecer um 'cigarrinho do capeta', vai virar maconheiro... Evite qualquer coisa que possa gerar dependência, pois o paciente compulsivo tende a ter atos repetitivos!"

Generalizada

TRANSTORNO ANSIOSO MAIS COMUM

"É o mais comum! É o paciente constantemente ansioso!"

PREOCUPAÇÃO EXCESSIVA, CRÔNICA (> 6 MESES) E FLUTUANTE

"É o paciente constantemente preocupado... Tem uma preocupação excessiva! Por definição, a gente tem que entender que isso tudo dura mais de 6 meses! É crônico! E também é flutuante... Isso quer dizer o seguinte: quando chegar o problema (seja uma prova, um casamento, um filho), ele piora! E vai piorando quanto mais próxima fica essa situação."

NÃO RESTRITA A UMA ÚNICA SITUAÇÃO

"Como é 'generalizada', serve para qualquer coisa! O cara vai casar e tem sintomas, vai ter uma aula nova no dia seguinte e tem sintomas, vai ter uma prova semana que vem e tem sintomas... O paciente é assim! Ele acaba não curtindo os momentos pois estava muito tenso... Lembre: é fuga ou luta, um medo exagerado..."

Clínica

INQUIETAÇÃO, FATIGABILIDADE, DIFICULDADE PARA SE CONCENTRAR, IRRITABILIDADE, TENSÃO MUSCULAR, ALTERAÇÃO DO SONO...

"Tudo que eu já falei pra vocês..."

Tratamento

ANTIDEPRESSIVOS (ISRS) + BENZODIAZEPÍNICOS POR CURTO PERÍODO + PSICOTERAPIA

"Mesma história... É o básico do transtorno ansioso!"

Estresse Pós-Traumático

OCORRE APÓS EVENTO TRAUMÁTICO.

"O nome já fala... Estupro, sequestro, assalto, participação em guerras..."

VIVE COM MEDO/CRISES DE PÂNICO/SINTOMAS DEPRESSIVOS

"O paciente vive com medo, tem crises de pânico, sintomas depressivos..."

REVIVE A SITUAÇÃO TRAUMÁTICA EM SONO OU VIGÍLIA

"É um dado bastante característico e o que deve aparecer na sua prova..."

Diagnóstico

TEPT: sintomas por mais de 1 mês;

Estresse agudo: sintomas por 3 dias a 1 mês.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

ANTIDEPRESSIVOS + BENZODIAZEPÍNICO POR CURTO PERÍODO + PSICOTERAPIA. Se estresse agudo: benzo + TCC.

Fobias

SOCIAL: MEDO DE SE EXPOR EM PÚBLICO (COMER, FALAR...)

- ✓ **SUBTIPO: DESEMPENHO (consiste somente no medo de falar em público)**

"É o medo de se expor em público... Só fique atento para não confundir a fobia social com agorafobia! A agorafobia é o medo de ir para local público, passar mal e morrer! A fobia social é o medo de se expor em público! A autoestima é tão baixa, tão baixa, que o paciente tem medo de se expor por causa do julgamento do público. O paciente não fala em público, não come... Quando exposto, pode desmaiar, fazer uma síncope, ter uma crise de pânico... Não confunda com timidez! Timidez é personalidade... Ele não vai desmaiar... Vai ficar vermelho, sem jeito, mas não vai desmaiar, sair correndo, chorando... "

ESPECÍFICA: MEDO DE SITUAÇÕES/OBJETOS ESPECÍFICOS (VOAR, ANIMAIS, SANGUE...)

"Medo de palhaço, avião, sangue... E lembre que todo medo é fobia! Toda fobia está dentro do transtorno de ansiedade!"

É COMUM ATAQUES DE PÂNICO!

Tratamento

ANTIDEPRESSIVOS + BENZODIAZEPÍNICOS POR CURTO PRAZO + PSICOTERAPIA. MANTER TRATAMENTO POR 6-12 MESES PARA EVITAR RECAÍDA.

"Mesma tríade de sempre! Não esqueça..."

Transtorno de Ajustamento

REAÇÃO MAL ADAPTATIVA EM CURTO PRAZO QUE ACOMETE PREFERENCIALMENTE CRIANÇAS E IDOSOS.

"Acomete preferencialmente crianças e idosos, mas também pode pegar outras faixas etárias... É a pessoa que muda de cidade e não se adapta. É esperado que essa pessoa fique triste, irritada, chorosa... Isso é natural! Algumas pessoas vão passar por isso porque estão com transtorno de ajustamento, ou seja, o medo dessa nova realidade, essa ansiedade com a nova realidade..."

Clínica

INÍCIO EM ATÉ 3 MESES APÓS O EVENTO + SINTOMAS ANSIOSOS E DEPRESSIVOS → GERALMENTE DURAM ATÉ 6 MESES → BOM PROGNÓSTICO.

"Se você passou na residência em outro lugar e não se adaptou, antes de pensar em ir embora, reveja se você não está passando apenas por um transtorno de ajustamento... Os sintomas geralmente duram até 6 meses e o prognóstico é bom!"

Tratamento

ANTIDEPRESSIVOS + BENZODIAZEPÍNICO POR CURTO PERÍODO + PSICOTERAPIA

"Você melhora rapidamente... O prognóstico é bom e vida que segue! Não esqueça que crianças e idosos tem maior tendência de sofrer desse transtorno!"

3. TRANSTORNOS PSICÓTICOS

PERDA DO JUÍZO DA REALIDADE

"O transtorno psicótico é a perda do juízo da realidade. O paciente não vive mais na nossa realidade... Por exemplo: ele acha que é Deus, acha que em Marte tem uma câmera que fica filmando ele, acha que dentro do vaso sanitário tem um ET que fica filmando ele, que dentro do testículo esquerdo tem espermatozoides de ET, que ele não tem coração, que as pessoas o perseguem... Esse é o clássico paciente psicótico!"

SEM QUEDA DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA

"Tudo isso acontece sem queda do nível de consciência! O paciente está desse jeito todo, ouvindo vozes, conversando com Deus, mas a consciência é mantida! Ele não está sonolento, não está torporoso, não teve TCE e ficou obnubilado... É um paciente totalmente vigil!"

SEM CAUSAS ORGÂNICAS IDENTIFICÁVEIS

"Outra característica fundamental dentro dessa síndrome, só para completar, é que não há causas orgânicas identificáveis! O indivíduo que tem uma encefalopatia hepática, encefalopatia urêmica, carência vitamínica, idoso com doença grave... Todos esses podem apresentar perda do juízo da realidade e mesmo assim não serem psicóticos. Aqui, ninguém sabe exatamente o porquê, seja por uma teoria genética, seja por uma teoria ambiental, adquirida, não importa, a pessoa é assim, sem um fator causal específico que justifique!"

Esquizofrenia

"A principal patologia que entra no transtorno psicótico é a esquizofrenia! É o protótipo do psicótico!"

Conceitos

→ DOENÇA GRAVE

"Não é uma doença bacana... Se eu pego o paciente e tiro ele da realidade, como é que ele vai ter inter-relação com o ambiente, com a família? Ele vai ficar mais recluso, não vai conseguir ter uma vida normal de adaptação da sua cultura, do seu ambiente... Se a queda do juízo da realidade for violenta, por exemplo, ele pode colocar a vida dos outros em risco, como pode se colocar também em risco..."

→ NÃO TEM CURA

"Não tem jeito... Se você recebeu o diagnóstico de esquizofrenia, é esquizofrênico para o resto da vida!"

→ ADULTO JOVEM E SEM PREFERÊNCIA DE SEXO E CLASSE SOCIAL

"Pega pobre, pega rico, pega todo mundo... E a incidência em homens e mulheres é semelhante, mas o homem geralmente é acometido em idade mais jovem que a mulher. Então, é o homem ali na adolescência, final da adolescência, e a mulher um pouco mais tarde, adulta jovem... De uma forma geral, podemos dizer que é uma doença que começa no adulto jovem."

→ FATORES DE RISCO: imigração, urbanização, complicações obstétricas, nascimento entre o inverno e a primavera (exposição ao vírus influenza durante o desenvolvimento nervoso), pai com idade avançada na concepção.

Clínica

"Como é essa história de queda do juízo da realidade? Como é essa história de doença grave? Observe bem como vai funcionar..."

→ PERSONALIDADES PRÉ-MÓRBIDAS:

"Inicialmente, o paciente, ao longo da vida dele, pode tem mostrar já personalidades pré-mórbidas, ou seja, pacientes que, pelas suas características, têm grande chance de evoluir para esquizofrenia. Claro que nem todo esquizofrênico passa por uma personalidade pré-mórbida, mas esses pacientes que vamos descrever são os que estão 'na beirada' para virar um esquizofrênico."

-- **ESQUIZOIDE = FRIO, ISOLADO, INTROSPECTIVO** ('amiguinho que não brinca com ninguém').

"É aquele seu amiguinho da escola que sentava lá no fundo, não conversava com ninguém, não ria das piadas, fica com a cabeça longe, não se mete em conversa, fica na dele, não interage com as pessoas ao seu redor! É meio apagado, não quer confusão com ninguém. Ele chega e fica sempre na periferia, sem mostrar emoção nenhuma."

-- **ESQUIZOTÍPICA = EXCÊNTRICO** ('amigo místico').

"Que paciente é esse? É o seu amigo que um belo dia larga tudo. Larga tudo e começa a ficar interessado agora por astrologia, por parapsicologia, começa a acreditar em discos voadores, começa a se vestir igual mago, usa roupa frouxa, se muda para uma cidade alternativa que ele fala que tem gnomos, mais contato com a natureza, que um dia vai ser o ponto de encontro com o extraterrestre, que tem um caminho que vai dar em Machu-Picchu, São Tomé das Letras, só cidade alternativa... É o famoso 'amiguinho místico', que anda com pulseira que tem buda, gnomo pendurado, deixa o cabelo crescer, não se preocupa mais com a aparência... Fica assim, fica assim, fica assim, até que ele descobre a droga... Começa a usar chá de cogumelo, chá de santo Daime, maconha... Entra a droga na jogada e desanda tudo, a pessoa começa a se tornar o paciente esquizofrênico."

IMPORTANTE! O USO DE DROGAS MUITAS VEZES DEFLAGRA A ESQUIZOFRENIA!

"Isso é interessante... Um dos fatores que pode deflagrar a doença psiquiátrica é o uso de drogas! Então, se você pegar um esquizoide ou um esquizotípico e colocar no mundo da droga, de repente ele nem ficaria esquizofrênico, mas as chances se tornam maiores!"

DESLEIXO COM A APARÊNCIA

"O paciente começa a não tomar banho, não se pentear, não trocar de roupa... Vive sujo, fedendo... Não tem mais o interesse em se apresentar limpo, bonito."

INAPROPRIAÇÃO DO AFETO

"Começa a perder o afeto normal! Por exemplo: se alguém te dá a notícia de que sua mãe morreu, você entra em desespero, entra em pânico, começa a chorar... Esse paciente até gosta da sua mãe também, mas quando alguém dá uma noticia dessas, ele fica parado, é capaz de dar risada... Ele não consegue mais demonstrar afeto! Passa a ser uma pessoa fria para os outros!"

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ALTERAÇÃO DA LINGUAGEM (NEOLOGISMOS, ECOLALIA...)

"O bacana é que esse paciente começa a ter neologismos! O que são neologismos? Ele começa a inventar palavras! Ele inventa a palavra dele e automaticamente já a traduz... É bastante característico do esquizofrênico! Outra coisa comum é a ecolalia. Eu falo, acabo de falar, e ele me repete... Principalmente a última palavra! Existem pessoas normais também fazem isso, claro... Mas a ecolalia é bem comum aqui dentro do mundo esquizofrênico!"

ALUCINAÇÃO (AUDITIVA, CENESTÉSICAS/CORPORAIS)

"O que é a alucinação? É uma alteração senso-perceptiva, ou seja, o sensório do paciente fica afetado! E quem representa o nosso sensório: visão, audição, olfato, paladar, tato... É o sistema sensorial! O paciente tem uma alteração desse sistema, principalmente no que diz respeito a audição, que é a alteração senso-perceptiva (ou alucinação) mais comum! Ele ouve vozes (mais de uma, às vezes) que colocam ele para baixo, dizem que ele não é um nada, provocam ele o tempo inteiro, deixando esse paciente bastante nervoso. Essa é a alucinação mais comum que tem! Ele também não pode ter alucinação visual? Ver coisas, ver pessoas? Também pode, mas a auditiva é mais comum! A alucinação cenestésica também é comum! É a alucinação corporal... Ele pensa da seguinte forma: 'olha, arrancaram um pedaço do meu cérebro'. Ele tem a sensação que só tem metade do cérebro... Tem a sensação que só tem o testículo esquerdo, que o rim funciona dentro do ouvido. Então, você começa a reparar que ele tem uma alteração da percepção corporal também!"

DELÍRIO (DISTORÇÃO DO PENSAMENTO) → PERSECUTÓRIO É O MAIS COMUM!

"O delírio é a distorção do pensamento! Como assim? O paciente acha que é Jesus Cristo, acha que é Deus, um ser iluminado, o mais rico, o mais inteligente, o maior inventor do planeta (delírio de grandeza). Agora... O delírio mais comum que a gente encontra é o persecutório, que é o delírio paranoide, no qual o paciente tem certeza que está sendo vigiado, observado, que estão armando contra ele... Por isso, são pacientes bastante nervosos, tensos... Imagine... É a realidade desse paciente! Todo mundo te persegue, quer te matar... Sua vida fica bastante estressada! Você não quer sair de casa, arregala o olho, pode ficar violento... Beleza? Então já marca aí que a alucinação mais comum é a auditiva e que o delírio mais comum é o persecutório (paranoide)."

ATENÇÃO!

"Atenção a esses conceitos sintomáticos... São importantes na prova! São os sintomas positivos e os sintomas negativos da esquizofrenia!"

→ SINTOMAS POSITIVOS (PRODUÇÃO): COMPORTAMENTO BIZARRO, ALUCINAÇÃO, NEOLOGISMO...

"O sintoma positivo é aquele no qual o paciente produz alguma coisa nova! Ele te mostra, ele te fala que algo está errado com ele! Como assim? Ele tem um comportamento bizarro, guarda tudo quanto é recorte de jornal, monta coisas na parede da casa, fica em posturas estranhas... Alucina, te conta que está ouvindo vozes, faz neologismos (inventa palavras novas)... Ele te mostra isso!"

→ SINTOMAS NEGATIVOS (PERDA): RETRAÇÃO SOCIAL, HIPOBULIA, SEM AFETO, LENTIFICAÇÃO...

"São os sintomas de perda! Ele perde a capacidade de interação social, fica retraído, não se mistura, não conversa, se isola... Começa a ter hipobulia (bulia = vontade), ficar sem afeto, não demonstrando mais carinho, aproximação... Fica frio! E também começa a ficar lentificado, mais 'retardado'... As pessoas explicam as coisas e ele não consegue entender, fica difícil de expor raciocínio, as ideias são fragmentadas... São sintomas negativos! Vira e mexe as provas perguntam se o sintoma é positivo ou negativo!"

Diagnóstico

CLÍNICO (FENOMENOLÓGICO)

"Você vê que no quadro clínico vai ter delírio, vai ter alucinação... E não tem um motivo orgânico, não tem uso de drogas envolvido... O diagnóstico é clínico fenomenológico (através dos dados clínicos e dos fenômenos que ocorrem com o paciente)."

→ SEGUNDO DSM-V, SE 2 OU MAIS DOS SEGUINTES: (1) DELÍRIOS; (2) ALUCINAÇÕES; (3) DISCURSO DESORGANIZADO (destes 3 primeiros, um deve estar presente obrigatoriamente); **(4) COMPORTAMENTO DESORGANIZADO; (5) SINTOMAS NEGATIVOS;** PELO PERÍODO DE PELO MENOS 1 MÊS

"Aí, o DSM-V, que é a classificação Norte Americana das Doenças Mentais diz o seguinte: para ter esquizofrenia, deve haver 2 ou mais desses sintomas citados. O discurso desorganizado ocorre quando o paciente não fala coisa com coisa e você não consegue entender nada do que ele diz... O comportamento desorganizado é o paciente que não se cuida mais, não se arruma, não toma mais banho... Lembre que uma causa orgânica deve ser excluída! De todos estes sintomas, delírios, alucinações ou discurso desorganizado deve estar presente obrigatoriamente! Na prova, deve aparecer delírios ou alucinações..."

Tipos (CID-10)

"A doença já foi diagnosticada... Agora vamos aos tipos! E, gente, só para facilitar aqui, eu peguei o diagnóstico pelo DSM-V e ficou tranquilo da gente fechar, só que esse DSM-V aboliu os tipos de esquizofrenia, pois segundo eles não faz diferença nenhuma... O quadro é grave, o prognóstico é ruim, o tratamento é o mesmo. Mas o CID-10, que ainda não foi atualizado, ainda mantém isso... Em prova, geralmente cai o tipo também!"

PARANOIDE: é a mais comum!

→ DELÍRIOS (PERSECUTÓRIOS, GRANDEZA...) + ALUCINAÇÕES (VOZES)

"É o paciente que delira. E qual o delírio mais comum mesmo? O persecutório! Estão perseguindo ele, querendo pegá-lo e tal... É característico da esquizofrenia paranoide! Agora, claro, não é só o persecutório que o coloca numa esquizofrenia paranoide! Cuidado... O delírio de grandeza também o coloca como paranoide! Além do delírio, ele também tem alucinação... A mais comum, como eu falei, é ouvir vozes! É o subtipo mais comum que existe! Então, alucinou e delirou, é esquizofrenia! Se a prova perguntar o subtipo, é paranoide!"

HEBEFRÊNICA: prognóstico ruim!

→ COMPORTAMENTO PUERIL + SINTOMAS NEGATIVOS

"É clássica em prova... Hebefrênica tem a ver com comportamento pueril, comportamento de criança! É um indivíduo que tem muitos sintomas negativos, não fala com ninguém, não toma banho, fala como criança, se comporta como criança... É uma mulher adulta que brinca (sozinha) de boneca, fala como nenemzinha... É grave, o prognóstico é muito ruim! Rapidamente acaba com o intelecto do paciente! Evolui muito rápido, deixando o paciente cada vez pior dentro da confusão mental que ele vive. Não conversa mais com ninguém, não sai do quarto... Adora cair em prova!"

CATATÔNICA:

→ PREDOMINAM DISTÚRBIOS MOTORES

" É o paciente que tem distúrbio motor... Começa a criar posturas bizarras! Ele está parado e aí ergue o pé direito, torce o braço, faz careta... Fica assim por horas! O que predomina é a alteração motora, principalmente hábitos bizarros, caretas bizarras, posturas bizarras e, claramente, posturas INCÔMODAS! Ele fica horas assim... Se não tirar ele dali, pode ficar o dia inteiro naquela posição!"

INDIFERENCIADA:

→ NÃO PREENCHE CRITÉRIOS ANTERIORES OU SINTOMAS MISTOS

"Não consigo encaixar o paciente em nenhum do subtipo... Ou então tem sintomas de paranoide e hebefrênico, paranoide e catatônico, e assim vai. Chamo de indiferenciada!"

Tratamento

↓DOPAMINA CEREBRAL!

"A gente já sabe que em alguns circuitos cerebrais, esse paciente tem excesso de dopamina! Então, hoje em dia, as drogas com maior benefício para tratar o paciente esquizofrênico são justamente as drogas antidopaminérgicas que atuam no cérebro do paciente! Esse é o alvo! A gente chama essas drogas de antipsicóticos! Lembra? Qual é a síndrome do esquizofrênico mesmo? Transtorno psicótico!"

ANTIPSICÓTICOS: INICIAR EM BAIXAS DOSES E AVALIAR RESPOSTA APÓS 6 SEMANAS. MANTER O USO DE FORMA INDEFINIDA!

"São divididos em dois tipos: típicos e atípicos. Entenda a ideia... Antigamente, os primeiros medicamentos contra as manifestações da esquizofrenia eram medicamentos que não tinham seletividade pelos receptores dopaminérgicos cerebrais... Então, o problema é que pegavam um universo de receptores... Esses são os típicos! Olha... São bons? São bons... Mas se pega um universo de receptores cerebrais de dopamina, eu vou ter muito efeito colateral... E lembra: um efeito colateral clássico da inibição da dopamina é o bloqueio da motricidade! A dopamina é a liberadora da motricidade! O que pensaram? Em dar medicamentos mais seletivos... Mais receptores dopaminérgicos seletivos! Em consequência, menos efeitos colaterais... Esses medicamentos mais novos, mais seletivos, são os atípicos! É daí que vem os termos típico e atípico!"

→ TÍPICOS: menos seletivo e mais efeitos colaterais **→ MELHOR PARA SINTOMAS POSITIVOS → BLOQUEIAM RECEPTOR D2 DE DOPAMINA**

"É melhor para os sintomas positivos! Melhor para aquele paciente que delira, alucina, tem neologismos... Você pode dividi-los em dois grupos: típicos de alta potência e típicos de baixa potência."

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

-- **ALTA POTÊNCIA: HALOPERIDOL, FLUFENAZINA**

"Os de alta potência são o haloperidol e a flufenazina. Desses, o que a gente mais conhece é o haloperidol, o famoso haldol®!"

-- **BAIXA POTÊNCIA (MAIS SEDATIVO): CLORPROMAZINA (CUIDADO COM HIPOTENSÃO)**

"Quanto menor a potência do neuroléptico (ou antipsicótico, mesma coisa), maior a capacidade sedativa! Então, por incrível que pareça, o haldol® é pouco sedativo (apesar de alta potência contra os sintomas positivos). O exemplo aqui é a clorpromazina, o famoso amplictil®! Só tome cuidado, pois ela costuma causar hipotensão. Se fizer parenteral muito rapidamente, por exemplo, o paciente pode fazer hipotensão na sua frente! Hidrate bem e 'corra devagar' o venoso..."

No dia-dia...

"É importante você guardar esses medicamentos (haldol e amplictil). Se chegar pra você um paciente em surto esquizofrênico, que estava muito nervoso, dizendo que estava sendo perseguido, fugindo da polícia, dizendo que a polícia é o capeta... Quando você faz o haldol, que pode ser feito intramuscular, é capaz de melhorar a sintomatologia positiva, mas não vai sedar o paciente... Então, para você acalma-lo você associa pra ele a prometazina, que é um anti-histamínico antigo, que tem muito efeito colateral... O grande efeito colateral que eu quero é justamente sedar! Então, quando você faz o haldol com fenergan, qual o objetivo? O haldol é potente e diminui os sintomas positivos, e o fenergan seda, acalma aquele leão que está solto na sua emergência."

Numa urgência, se crise psicótica: HALOPERIDOL ou CLORPROMAZINA IM!

→ **ATÍPICOS:** mais seletivo e menos efeitos colaterais → **MELHOR PARA SINTOMAS NEGATIVOS → BLOQUEIAM RECEPTOR D2 DE DOPAMINA DE FORMA MAIS SELETIVA E 5HT2 DE SEROTONINA.**

"Melhor para os sintomas negativos! Melhor para o paciente retraído, que não fala, não toma banho..."

-- **EXEMPLOS: OLANZAPINA (GANHO DE PESO E DISLIPIDEMIA), CLOZAPINA (HEMATOTÓXICA), RISPERIDONA (MELHORA IRRITABILIDADE), QUETIAPINA (HIPNÓTICA E ANTIDEPRESSIVA)**...

"Vale a pena a gente falar de efeitos colaterais específicos de cada uma dessas drogas, não mais pela característica antipsicótica propriamente dita. Então, por exemplo, a olanzapina é um excelente medicamento, mas promove ganho de peso, dislipidemia... A clozapina também é um excelente medicamento para o esquizofrênico, mas é muito hematotóxica... Pode fazer uma agranulocitose rapidamente, sem avisar, deixando o paciente muito imunodebilitado. Quando opta pela clozapina, tem que acompanhar o paciente com hemograma por causa desse risco! E lembre que os granulócitos tem os neutrófilos como representante, nossa principal barreira com infecções bacterianas... Só para lembrar, gente, a risperidona, na verdade, está no meio do caminho entre típico e atípico, mas é relativamente mais moderna, sendo colocada no grupo dos atípicos. Só pra gente ter uma ideia... A gente pensa que diminuir a dopamina é a grande coisa, o grande evento para o esquizofrênico. Agora... O bacana é que os atípicos, além de diminuírem a dopamina cerebral, eles TAMBÉM DIMINUEM SEROTONINA! Eles tem essa capacidade... Agora, o real papel da serotonina nesse processo todo ainda não é muito bem explicado!"

→ **EFEITOS COLATERAIS: PARKINSONISMO, GALACTORREIA, ACATISIA, DISCINESIA, GANHO DE PESO, SÍNDROME METABÓLICA, AUMENTO INTERVALO QT, DISTONIA, FOTOSSENSIBILIDADE, SÍNDROME NEUROEPILÉPTICA MALIGNA...**

Síndromes Motoras Causadas por Neurolépticos

SÍNDROME EPILÉPTICA MALIGNA → DIAS-SEMANAS APÓS O USO (também pode ocorrer por suspensão abrupta de anti-parkinsonianos) **→ GERALMENTE POR HALOPERIDOL = POSTURA BIZZARA + LESÃO MUSCULAR + ↑ENZIMAS MUSCULARES + ↑MIOGLOBINA + INSUFICIÊNCIA RENAL + DISAUTONOMIA**

"Completando... Quais os efeitos colaterais motores dos antipsicóticos? Para lembrar... Parkinsonismo! Bloqueei dopamina e é a dopamina que inibe a acetilcolina! Inibida, libera o movimento... Sem dopamina, fico tremendo, rígido e lento... Posso ter também galactorreia, por inibição da prolactina! Esses são dois efeitos colaterais clássicos! Alteração motora e galactorreia! Também pode fazer acatisia (paciente não consegue ficar parado), discinesia (movimentos incorretos), distonia (tônus incorreto, um braço com um tônus bom, outro com tônus ruim, criando posturas bizarras)... E também pode acontecer algo mais grave, que é a síndrome neuroepiléptica maligna! Dentre esses todos, quem mais faz isso é o haloperidol (haldol)! É o paciente que tem uma postura bizarra, a musculatura começa a ficar travada e sofrendo lesão... Essa lesão muscular, com elevação de enzimas musculares, leva à rabdomiólise, com liberação de mioglobina e insuficiência renal. Além disso, ocorre disautonomias, com alteração da PA, FC, FR... É um quadro extremamente grave! Tomou haldol e está com insuficiência renal, CPK lá em cima, febre alta... Fica atento! Pode estar desenvolvendo a síndrome neuroepiléptica maligna!"

SÍNDROME SEROTONINÉRGICA AGUDA

É um importante diagnóstico diferencial, causada por medicamentos com atividade serotoninérgica (triptofano, ecstasy, meperidina) ou bloqueadores dos receptores serotoninérgicos. O quadro clínico é bastante semelhante a SNM, mas vamos diferenciar pela presença marcante de MIOCLONIA presente nessa síndrome! Atenção aqui!

DISTONIA AGUDA: pode surgir minutos após o uso do antipsicótico. Risco máximo de 1-5 dias. Caracterizada por espasmos, principalmente nos músculos da língua, face, pescoço e dorso. Pode ser semelhante a uma crise convulsiva.

ACATISIA: risco máximo de 5-60 dias após o início do uso do antipsicótico. O paciente não consegue ficar parado. Sensação de ansiedade.

DISCINESIA TARDIA: meses-anos após o início do uso. Relacionada ao uso crônico em altas doses.

PARKINSONISMO: tempo de uso variável. Pode ser de dias-meses. Combinação variável de tremor, rigidez e bradicinesia.

Tratamento

- O tratamento base é semelhante para todas as síndromes, com **ANTICOLINÉRGICOS (BIPERIDENO OU TRIEXIFENIDIL) OU BENZODIAZEPÍNICOS**, mais a retirada ou diminuição da dose do antipsicótico.
- No caso da **SÍNDROME NEUROLÉPTICA MALIGNA**, além do suporte clínico, **SUSPENDER IMEDIATAMENTE O ANTIPSICÓTICO E FAZER USO DE DANTROLENE, BENZODIAZEPÍNICO, BROMOCRIPTINA E/OU AMANTADINA**

Outros Transtornos Psicóticos

"O que eu teria de diagnóstico diferencial da esquizofrenia?"

Transtorno Delirante Persistente

→ MAIOR DE 40 ANOS, DELÍRIO FIXO, RESPONDE MAL AO TRATAMENTO. DELIRA, MAS NÃO ALUCINA!

"Normalmente é um homem que tem mais de 40 anos e que tem um delírio fixo. Ele cria o delírio dele e vai viver naquele delírio! Tipo assim: as pessoas do meu trabalho estão me perseguindo. Vou começar a ter uma postura agressiva com os colegas. Vou ser demitido e vou culpar meu chefe, meus colegas que estavam me perseguindo... Ou então eu acho que sou Jesus Cristo e acabou! É o paciente que tem um delírio fixo (o mais comum é o persecutório) e acabou! Não tem mais nada... Ele trata bem a esposa, a filha, tenta arrumar emprego, conversa, mas ninguém o convence do contrário do delírio dele! O mais comum é o delírio persecutório, mas também tem o delírio do ciúme, fica vigiando a mulher para ver se ela trai ele e não tem evidência que prove o contrário... Ele acredita no delírio dele! E isso é interessante porque responde muito mal ao tratamento! Você trata ele com antipsicótico e ele não responde! Então, marque bem: só delírio em uma pessoa com mais de 40 anos na prova é o transtorno delirante persistente! Lembre que a esquizofrenia tem 2 ou mais sintomas!"

Transtorno Esquizoafetivo

→ INICIA COM PSICOSE E DEPOIS OSCILA O HUMOR ('BIPOLAR')

"Isso é legal, gente, porque é o paciente que começa com uma psicose. Ele começa com a esquizofrenia dele... Delira, alucina, mas, em um determinado momento da vida, ele começa a oscilar o humor! Fica deprimido, depois com mania... Ou seja, é o paciente que começa esquizofrênico e caminha para a bipolaridade! Muito cuidado, pois gosta de cair em prova! Fique atento para a história pregressa de esquizofrenia!"

Transtorno Esquizofreniforme

→ ESQUIZOFRENIA LIMITADA (MÁXIMO DE 6 MESES)

"É uma esquizofrenia limitada e que dura no máximo 6 meses! Não tem essa... Só dura 6 meses! Trata ela bacana, beleza, mas depois de 6 meses ela acaba! Fique atento em prova para esse tempo! Vai ter esquizofrenia nas alternativas..."

Transtorno Psicótivo Breve

→ ESQUIZOFRENIA LIMITADA (MÁXIMO DE 1 MÊS) E QUE OCORRE APÓS ESTRESSE.

"Também é esquizofrenia, mas agora limitada a no máximo 1 mês! Isso é o psicótico breve! Isso está altamente relacionado à um estresse prévio, como morte de um ente querido, assalto, catástrofes... Dura no máximo 1 mês!"

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CUIDADO! ILUSÃO É DIFERENTE DE ALUCINAÇÃO!

"Ilusão é você observar alguma coisa real, mas disforme... Por exemplo, eu olho para uma cadeira e ela vira um monstro... É a parede que se mexe para me pegar, a maçã que vira uma cobra..."

4. TRANSTORNOS ALIMENTARES

"Vamos discutir com vocês 3 patologias: anorexia, bulimia e o transtorno da compulsão alimentar periódica (ou BINGE)."

Anorexia

NÃO QUER COMER → NEGA A PRÓPRIA MAGREZA → DISTORÇÃO DA IMAGEM CORPORAL

"Como você vê a sua esquerda, temos uma menina caquética... Mas ela não se vê assim, ela se vê gordinha. Temos aqui um transtorno da imagem corporal. Uma distorção da imagem corporal! Ela não quer comer, ela nega a própria magreza, não se acha magra... Ela não quer se ver como os outros a vêem!"

Clínica

MULHERES JOVENS → MEDO EXCESSIVO DE GANHAR PESO → PODE TER EPISÓDIOS DE COMPULSÃO ALIMENTAR COM PURGAÇÃO → SINAIS DE REDUÇÃO DO METABOLISMO: HIPOTERMIA, BRADICARDIA, EDEMA, HIPOTENSÃO.

"Normalmente é uma mulher jovem, que tem medo excessivo de ganhar peso, que pode ter alguns episódios de compulsão alimentar com purgação (come pra caramba e depois elimina, seja com laxante, seja com diurético, seja induzindo ao vômito). Essa purgação é mais característica da bulimia, mas também pode acontecer na anorexia, apesar de que o quadro mais comum seja não comer."

SINAL DE RUSSEL + ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS (AMENORREIA, HIPOCALCEMIA)

"Com essa história de purgar, o dente começa a bater sobre as proeminências ósseas metacarpofalangeanas... Começam a aparecer lesões nesse local, que é o que chamamos de sinal de Russel! Beleza? Além disso, alterações endócrinas estão presentes (amenorreia, hipocalcemia) e esse é o grande detalhe da prova! O bulímico tem quase todas as características citadas acima, mas não tem isso! Fique atento! O grande dado na prova costuma ser justamente essa amenorreia e a alteração óssea!"

Tipos

- **COMPULSÃO ALIMENTAR PURGATIVA**: nos últimos 3 meses, o indivíduo se envolveu em episódios recorrentes de compulsão alimentar purgativa.
- **RESTRITIVO:** não se envolveu nesse tipo de comportamento nos últimos 3 meses.

Tratamento

TERAPIA + ISRS + GANHO DE PESO 0,5KG/SEMANA → PROGNÓSTICO RUIM → INTERNAR SE ALTERAÇÕES METABÓLICAS (HIPOTENSÃO, BRADICARDIA, ETC)

"Terapia, ISRN... O prognóstico é muito ruim. Infelizmente é muito difícil lidar com essas pacientes..."

Bulimia

"COME, COME, COME E PURGA"

"Essa foto te mostra a bulímica clássica... Come, come, come e purga! Essa é a bulímica... Vai na geladeira de madrugada, come, come, come, sente culpa, coloca o dedo na garganta e vai vomitar, toma laxante, diurético... É o clássico! O anoréxico também pode fazer, mas é mais característico aqui!"

Clínica

MULHERES JOVENS → SENSAÇÃO DE FALTA DE CONTROLE → PESO TENDE A SER "NORMAL" → PODE NÃO TER PURGAÇÃO

"Mais característica em mulheres jovens, mais uma vez, com a sensação de falta de controle... Gente, ela fica com vontade de comer e vai lá para comer a geladeira inteira! E depois coloca tudo para fora... Aqui, o peso tende a ser normal! Não é aquela paciente que está caquética... Pode estar um pouco acima, um pouco abaixo... E olha... Pode até não ter purgação! Por mais que sejaclássico, pode não acontecer... A diferença é que lá na anorexia o paciente está seco, desnutrido, com alteração endócrina... Aqui, não! O peso tende a ser normal!"

NÃO GUARDA SEGREDO + EPISÓDICA

"Outra coisa interessante é que ele não guarda segredo... O bulímico espalha e conta pra todo mundo... Ele não tem vergonha de ser bulímico! O paciente anoréxico não é assim... O bulímico é sem vergonha! E só para completar, é uma doença episódica: tem vezes que vem, tem vezes que some, reaparece em casos de estresse... Não é contínua como a anorexia, ela flutua!"

Tratamento

TERAPIA + ISRS (PREFERENCIA PELA FLUOXETINA → NÃO USAR BUPROPRIONA!) + MEDICAMENTO PARA DOENÇAS ASSOCIADAS

"Mesma coisa... Terapia e ISRS também entram na jogada! Outra coisa... A paciente bulímica tem muito mais transtornos associados do que a anorexia! Então, nessa paciente, tem que fazer medicamento para doença de base, seja uma depressão, mania, transtorno de ansiedade generalizada... Tem que avaliar!"

Transtorno Alimentar Restritivo/Evitativo (TARE): É O PACIENTE QUE NÃO QUER COMER! NÃO TEM NADA A VER COM DISTORÇÃO CORPORAL! → PERDA DE PESO + DEFICIENCIA NUTRICIONAL + DEPENDÊNCIA DE ALIMENTAÇÃO ENTERAL OU SUPLEMENTAÇÃO NUTRICIONAL ORAL.

"Aqui tem a ver com características sensoriais dos alimentos (cor, textura, odor, etc). Assim como o TARE é a anorexia sem distorção da imagem corporal, o BINGE é a bulimia sem distorção da imagem também."

Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica (BINGE):

SEMELHANTE À BULIMIA → AMBOS OS SEXOS → SEM PREOCUPAÇÃO EXAGERADA COM A IMAGEM → SOBREPESO, OBESO – NÃO PURGA!

"Semelhante à bulimia, mas agora sem preferência sobre sexo e sem preocupação exagerada com a imagem... Pode ser sobrepeso, obeso... Mas não tem tendência a purgar! É o paciente que tem compulsão por alimento, está tenso, nervoso, vai na geladeira e come tudo, mas não purga! Então, é semelhante à bulimia no sentido da compulsão alimentar, dos surtos! É o paciente que fica ansioso por 1 mês e come pra caramba, aí para... Depois tem mais um estresse na família e come pra caramba de novo. É a pessoa que desconta as frustações com o ato compulsivo de comer! Fica com sobrepeso, obeso, mas não se preocupa exageradamente com a imagem!"

Tratamento

ISRS, TOPIRAMATO, SIBUTRAMINA

"ISRS, topiramato, sibutramina... São medicamentos que você pode utilizar! Topiramato e sibutramina são medicamentos que até emagrecem o paciente, seguram um pouco esse impulso pelo apetite deles também..."

PSICOTERAPIA (COGNITIVO-COMPORTAMENTAL)

"Sempre... Dentro da psiquiatria sempre entra a psicoterapia! E aqui, a melhor psicoterapia é a cognitivo-comportamental."

5. SUICÍDIO

Fatores de Risco

- Principais fatores de risco: **TENTATIVA PRÉVIA** (principal) e **DOENÇA MENTAL** (principalmente depressão).
- Os óbitos por suicídio ocorrem principalmente em homens.
- As tentativas de suicídio são mais comum e mulheres.

Conduta

- **Risco baixo: pensamento, mas não tem plano e nem data.**
  - ✓ Suporte social e tratamento de transtorno psiquiátrico. Pode ser feito com médico generalista. Se não houver melhora, encaminhar ao psiquiatra.
- **Risco médio: pensamento + plano, mas não tem data.**
  - ✓ Encaminhar para psiquiatra o mais rápido possível.
- **Risco alto: pensamento + plano + data**
  - ✓ Nunca deixar a pessoa sozinha, encaminhar imediatamente para psiquiatria e internação, se necessário.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

INFECTOLOGIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. ENDOCARDITE INFECCIOSA

Patogenia

Etapas...

Endocardite trombótica não bacteriana (ETNB)

(1) Lesão do endocárdio:

- Uso de drogas IV
- Cateteres profundos

"São geralmente associados a endocardite nosocomial: 72 horas após a admissão ou 60 dias após a alta hospitalar."

- Infecção pelo HIV
- Endocardite prévia
- **PRÓTESES VALVARES** (principal fator de risco individual)
- **CARDIOPATIA ESTRUTURAL** (prolapso de valva mitral é a principal)
- **DOENÇA REUMÁTICA** (principal em países em desenvolvimento)

A PRÓTESE VALVAR biológica ou mecânica é a condição que, individualmente, está associada a maior RISCO para desenvolvimento de EI. O PROLAPSO DE VALVA MITRAL é a CONDIÇÃO mais associada à EI quando pegamos a população com diagnóstico de endocardite e analisamos a doença estrutural cardíaca de base.

Então...

Lesões de alto risco para endocardite:

- Valvas cardíacas protéticas;
- EI prévia;
- Cardiopatia congênita cianótica (transposição de grandes vasos, tetralogia de Fallot, ventrículo único);
- Derivações cirúrgicas sistêmico-pulmonares;
- Coarctação de aorta.

Lesões de risco moderado:

- Doença reumática;
- Doença cardíaca degenerativa;
- Outras cardiopatias congênitas, exceto defeito do septo atrial tipo ostium secundum;
- Prolapso de valva mitral com regurgitação e/ou folhetos espessados.

Lesões que geralmente NÃO predispõem à endocardite:

- Defeito do septo atrial tipo ostium secundum
- Revascularização coronariana prévia
- Sopros cardíacos inocentes (funcionais)
- Prolapso de valva mitral sem sopro
- Doença reumática prévia sem disfunção valvar
- Desfibriladores implantáveis ou marca-passos permanentes
- Reparo cirúrgico (após 6 meses) de ducto arterioso patente, defeito do septo ventricular e defeito do septo atrial

(2) Formação de trombos:

- Plaquetas + fibrina

Endocardite bacteriana

(3) Bacteremia

- Principalmente por gram positivos (ESTAFILO e ESTREPTO)

(4) Disseminação sistêmica

- Abscesso, infecções (pp dentárias e cutâneas) e reações autoimunes à distância..

Agentes

Depende da valva...

Valva Nativa

ESTREPTOCOCOS > ESTAFILOCOCOS > ENTEROCOCOS

SUBAGUDA: "quadro arrastado/insidioso"

- **ESTREPTOCOCOS VIRIDANS** (mais comum/manipulação de boca)
- **ESTREPTOCOCOS DO GRUPO B** (cirrose hepática ou DM)
- **ENTEROCOCOS FAECALLIS** (manipulação de trato urinário) e **FAECIUM**
- **ESTREPTOCOCOS GALLOLYTICUS (BOVIS)** (idoso/CA cólon/ fazer colono)
- **ESTAFILOCOCOS LUGNUDENSIS** (acrescentado em 2023)
- **GRUPO HACEK**

AGUDA: "quadro agudo muito toxêmico/rápido e grave"

- **ESTAFILOCOCOS AUREUS** (mais comum) = relação com usuários de drogas IV, acometimento preferencial de válvula tricúspide, endocardite sem sopro, relação com MRSA, relação com PNM lobar **(!!!!)**

Valva Protética

< 2 meses da troca (precoce):

- **ESTAFILOCOCOS COAGULASE NEGATIVO/EPIDERMIDIS, ESTAFILOCOCOS AUREUS, CORYNEBACTEIRIUM STRIATUM, C. JEIKEIUM, SERRATIA MARCESCENS, PSEUDOMONAS AERUGINOSA, CUTIBACTERIUM ACNES, MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS, ESPÉCIES DE CANDIDA ("hospital")**

> 1 ano da troca (tardia):

- **IGUAL VALVA NATIVA ("comunidade")**

Entre 2 meses e 1 ano (intermediária):

- Mistura dos anteriores

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Apesar de a válvula mecânica ter mais risco de desenvolver endocardite infecciosa durante os primeiros meses após a cirurgia, quando comparada à biológica, as taxas de infecção são semelhantes após 5 anos.

1: paciente jovem + pneumonia multilobar = pensar em endocardite!

2: o S. aureus é capaz de gerar endocardite sem uma lesão cardíaca prévia! Se positivo em hemocultura, tem que fazer ECO para avaliar endocardite sempre!

3: usuários de drogas IV/grandes vegetações/fenômenos embólicos = pensar principalmente em S. aureus e fungos

4: se acometimento de tricúspide = pensar em S. aureus, fungos (principalmente candida) e pseudomonas

5: no caso de embolização por S. aureus, pode haver PNM necrosante

6: **VÁLVULAS MAIS ACOMETIDAS EM ORDEM DE FREQUÊNCIA: MITRAL > AÓRTICA > MITRO-AÓRTICA > VÁLVULAS À DIREITA** (principalmente tricúspide, mais acometida em usuários de drogas IV)

7: a principal causa de morte é insuficiência cardíaca gerada por COMPLICAÇÃO MECÂNICA

8: **TRÍADE DE AUSTRIAN (ou OSLER):** endocardite + meningite + pneumonia = causadas pelo pneumococo.

9: na endocardite fúngica as vegetações são maiores e as embolizações ocorrem mais frequentemente. Os agentes mais envolvidos são aspergillus e candida spp.

Clínica

Manifestações clássicas...

- **FEBRE** (90%), **SUDORESE, CALAFRIO...**
- **SOPRO** (85%) = o clássico é o de **REGURGITAÇÃO VALVAR**

Obs: endocardite a direita pode não ter sopro! Pensar sempre em S. aureus!

Manifestações periféricas...

- **Inespecíficas:** anemia de doença crônica, VHS elevado e fator reumatoide positivo, poliartrite ou poliartralgia, hematúria, redução de complemento, baqueteamento (nas endocardites de longa duração). Até esplenomegalia pode haver!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **Embólicas:** petéquias, hemorragias subungueais (Splinter), manchas de Janeway
- **Imunológicas:** GNDA, FR+, nódulos de Osler, manchas de Roth

Obs: nódulos de Osler = dolorosos; mancha de Janeway = sem dor

Classificação

- **AGUDA** (toxemiante)
- **SUBAGUDA** (insidiosa): + manifestações periféricas ("parece LES")

Obs: essa classificação está entrando em desuso

Complicações

Locais

- Lesão valvar direta e insuficiência cardíaca;
- BAV e bloqueios de ramo.
- IAM e pericardite.

"A ICC é a principal causa de óbito na EI, geralmente relacionada com lesão valvar direta!"

Fenômenos Embólicos

- Principais fatores de risco: vegetações grandes (> 10-15mm), endocardite fúngica ou por S. aureus.
- Pode chuveirar para qualquer órgão: se pulmão, por exemplo, pode haver derrame pleural ou múltiplos abscessos (assim como pode haver abscessos em qualquer órgão!). Infarto renal e esplênico são bastante comuns.
- **ANEURISMAS MICÓTICOS:** êmbolos sépticos podem se alojar na vasa vasorum (artérias que nutrem a parede dos vasos) e provocar o enfraquecimento destas, gerando os chamados aneurismas micóticos. Gostam de surgir em bifurcação e são silenciosos até sua ruptura.

Infecções Metastáticas

- A bacteremia provocada pela EI pode provocar osteomielite, artrite séptica ou abscesso epidural (mais comum em usuário de drogas).

Fenômenos Imunológicos

- Glomerulonefrite, artrites, etc.

Febre Prolongada

- As principais causas são: extensão da infecção além da valva, com abscesso no miocárdio; infecção metastática; infecções nosocomiais, como infecção de cateter profundi ou pneumonia; etc

Neurológicas

- **AVE ISQUÊMICO** por macroembolia séptica.
- **AVE HEMORRÁGICO** por ruptura de aneurisma micótico.

Diagnóstico

Critérios de Duke – ISCVID 2023

Anteriormente, os Critérios de Duke correspondiam a 5 critérios maiores e 5 critérios menores. O que mudou para a atualização de 2023 foi a separação em 3 categorias: endocardite definida, possível ou descartada.

Critérios MAIORES

Foram subdivididos em 3 categorias: microbiológicos, de imagem e cirúrgicos.

MICROBIOLOGIA	*Cultura Positiva*	Microrganismo comumente associado com EI isolado em pelo menos 2 hemoculturas separadas
		Microrganismo raramente associado com EI isolado em pelo menos 3 hemoculturas separadas
	Sorologia Positiva	Única cultura ou sorologia positiva (IgG > 1:800) para *Coxiella burnetii*, *Bartonella* ou *Tropheryma whipplei*
		Sorologia positiva (IgM ou IgG > 1:800) para *Bartonella henselae* ou *Bartonella quintana* por imunofluorescência indireta
IMAGEM	*Ecocardiograma ou TC cardíaca*	Ecocardiograma e/ou TC cardíaca com evidências de endocardite
		Nova deiscência parcial da válvula protética
		Nova regurgitação valvar
	PET/CT	Atividade metabólica anormal com válvula nativa ou protética, enxerto aórtico ascendente, eletrodos de dispositivos intracardíacos ou outros materiais protéticos
CIRÚRGIA	Evidência de EI em inspeção cirúrgica	

Fonte: WEMEDS

Critérios MENORES

(1) FATOR DE RISCO: história prévia, válvula, predisposição (ex: prótese valvar), uso de drogas IV, reparo valvar prévio, doença congênita cardíaca, regurgitação ou estenose de qualquer etiologia, dispositivos eletrônicos implantáveis endovasculares, cardiopatia obstrutiva hipertrófica

(2) FEBRE ≥ 38ºC

(3) FENÔMENOS VASCULARES: aneurisma micótico, hemorragia craniana, petéquias conjuntivais, manchas de Janeway, infartos pulmonares sépticos, abscesso cerebral ou esplênico, púrpura de Henoch-Schonlein

(4) FENÔMENOS IMUNOLÓGICOS: manchas de Roth (, glomerulonefrite mediada por imunocomplexos, nódulos de Osler, FR+

(5) FALTOU UMA HEMOCULTURA: evidência microbiológica do microorganismo causador, de forma que não se encaixa nos critérios maiores ("hemocultura que não preencha critério maior" ou análise genômica – PCR ou amplicon/metagenômica)

(6) FUCKING HEART: alteração metabólica em PET/CT < 3 meses de cirurgia cardíaca

(7) EXAME FÍSICO: nova ausculta de sopro regurgitante (na ausência de ecocardiograma disponível)

Interpretação

ENDOCARDITE DEFINIDA

Endocardite definida é identificada por critérios patológicos e clínicos. O diagnóstico pode ocorrer em qualquer uma das seguintes:

1. Na presença de 1 dos 2 critérios microbiológicos/patológicos + 2 critérios maiores
2. Na presença de 1 dos 2 critérios microbiológicos/patológicos + 1 critério maior e 3 critérios menores
3. Na presença de 1 dos 2 critérios microbiológicos/patológicos + 5 critérios menores

ENDOCARDITE POSSÍVEL

- Presença de 1 critério maior e 1 menor ou 3 critérios menores. Sugere-se maior investigação.

ENDOCARDITE DESCARTADA

- O diagnóstico é descartado em qualquer uma das seguintes condições:

1. Outro diagnóstico com certeza explica os sinais e sintomas.
2. Na ausência de recorrência apesar de ATB por menos de 4 dias.
3. Na ausência de identificações macroscópicas cirúrgicas (ou na autópsia), com antibioticoterapia por menos de 4 dias.
4. Paciente não se enquadra nos critérios de doença definida ou possível.

Exames Complementares Úteis:

- **HEMOGRAMA:** anemia de doença crônica + leucograma normal (pode haver leucocitose na doença aguda)
- **EAS:** hematúria microscópica ou proteinúria (fenômenos renais imunológicos ou lesões isquêmicas)
- **RX DE TÓRAX:** consolidações, atelectasias, derrame pleural, êmbolo séptico, sinais de congestão (evolução para IC)
- **VHS** elevado!

Tratamento

Valva Nativa → **ATB POR 4-6 SEMANAS**

- **Subagudo: AGUARDAR CULTURAS OU VANCO + CEFTRIAXONE**
- **Agudo ou drogas IV: VANCO + CEFEPIME (OU GENTAMICINA)**

Valva Protética → **ATB POR ≥ 6 SEMANAS**

- **> 1 ano da troca: IGUAL A NATIVA**
- **≤ 1 ano da troca: VANCOMICINA + GENTAMICINA + CEFEPIME (OU RIFAMPCINA).** Algumas literaturas indicam o uso de Rifampcina para cobrir S. aureus que fica "preso" a valva

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Obs: NA EI SUBAGUDA, O TRATAMENTO COM ATB PODE SER POSTERGADO ATÉ O RESULTADO DE CULTURAS (!!!)

VALVA NATIVA INFECÇÃO COMUNITÁRIA*	S. aureus Estreptococo Enterococo	**OXACILINA** 2g IV 4/4h + **PENICILINA** G 4m IV 4/4h + **GENTAMICINA** 1mg/kg IV 8/8h
ASSOCIADA A CUIDADOS MÉDICOS (EX: CATETER); USUÁRIOS DE DROGAS **ALÉRGICOS A PENICILINA**	Estafilococos meticil-resist Gram-negativos	**VANCOMICINA** 15-20mg/kg IV 8/8 ou 12/12h + **GENTAMICINA** 1mg/kg IV 8/8h
VALVA PROTÉTICA**	S. epidermidis resistente à oxacilina	**VANCOMICINA** 15-20mg/kg IV 8/8 ou 12/12h + **GENTAMICINA** 1mg/kg IV 8/8h + **RIFAMPCINA** 300mg IV/VO 8/8h
(*) Devido ao crescimento das cepas de MRSA, muitas bibliografias americanas já recomendam que o tratamento empírico nessa situação já deve ser iniciado com vancomicina e gentamicina. **(**)** Os portadores de valva protética há mais de 1 ano são geralmente tratados da mesma forma que os pacientes com EI em valva nativa.		

Guiado por cultura...

S. viridans sensíveis à penicilina **S. gallolyticus (S. bovis)** **Outros streptococos com MIC ≤ 0,12mcg/m**	1. PENICILINA G IV 4 sem 2. CEFTRIAXONE IV 4 sem 3. VANCOMICINA IV 4 sem 4. PENICILINA G ou CEFTRIAXONE + GENTAMICINA 2 sem
S. relativamente resistentes à penicilina, com MIC > 0,12 e < 0,5 mcg/ml	1. PENICILINA 4 IV 4 sem ou CEFTRIAXONE IV + GENTAMICINA 2 sem 2. VANCOMICINA IV 4 sem
Streptococos com MIC ≥ 0,5 mcg/ml para penicilina **Granulicatella** **Abiotrophia** **Gemella morbiliorum**	1. PENICILINA G IV (dose dobrada) ou CEFTRIAXONE + GENTAMICINA 6 sem 2. VANCOMICINA IV 4 sem
Enterococo	1. PENICILINA G IV (dose dobrada) ou AMPICILINA ou VANCOMICINA + GENTAMICINA 4-6 sem
Estafilococos sensíveis à metilcilina em valva nativa	1. OXACILINA IV 6-8 sem ** 2. CEFAZOLINA IV 4-6 sem 3. VANCOMICINA IV 4-6 sem (**) Era comum associarmos gentamicina por 3-5 dias no início do tratamento. No entanto, estudos mais recentes não apontaram benefício. Atualmente, sua associação é opcional.
Estafilococos resistentes à meticilina em valva protética	1. OXACILINA IV 6-8 sem + GENTAMICINA 2 sem + RIFAMPCINA VO 6-8 sem
Estafilococos resistentes à meticilina (MRSA) em valva protética	1. VANCOMICINA IV 6-8 sem + GENTMICINA 2 sem + RICAMPICINA VO 6-8 sem
Microorganismos HACEK	1. CEFTRIAXONE IV 4 sem 2. AMPI-SULBACTAM IV 4 sem
Coxiella burnetil	1. DOXICICLINA VO + HIDROXICLOROQUINA VO 18 meses (nativa) ou 24 meses (protética
Bartonella spp	1. DOXICICLINA 6 sem + GENTAMICINA 2 sem

Seguimento:

- **HEMOCULTURA DIÁRIA ATÉ NEGATIVAÇÃO**!
- **ECO APÓS TÉRMINO DO TRATAMENTO** para acompanhar o tamanho da vegetação, que pode inclusive aumentar mesmo após o término do tratamento.

Terapia Anticoagulante:

- Para quem **NÃO USA PREVIAMENTE**, a terapia não previne embolizações e, portanto, **NÃO USAR!**
- Aos que **JÁ UTILIZAM** (ex: portadores de prótese valvar mecânica), muitos recomendam a **MANUTENÇÃO**. Em todo caso, geralmente se orienta a **SUSPENSÃO NAS PRIMEIRAS DUAS SEMANAS EM PACIENTES COM INFECÇÃO POR S. AUREUS E EPISÓDIO EMBÓLICO RECENTE PARA SNC**. Essa conduta permite organização do trombo e evita transformação hemorrágica. A reintrodução deve ser cautelosa.
- Para pacientes com **OUTRAS INDICAÇÕES** de anticoagulação (ex: TVP, FA), **NÃO EXISTE CONSENSO!**

Tratamento cirúrgico:

QUANDO REALIZAR A CIRURGIA?		
CARACTERÍSTICA	**INDICAÇÕES COM FORTE RESPALDO**	**INDICAÇÕES CONTROVERSAS**
EMERGENCIAL (no mesmo dia)	- Regurgitação aórtica aguda com fechamento precoce da valva mitral - Abscesso do seio de Valsava roto para o coração direito - Ruptura para o saco pericárdico	
URGÊNCIA (1-2 dias)	- Obstrução valvar por vegetação - Prótese instável - Insuficiência mitral ou aórtica aguda com ICC classe III ou IV - Perfuração de septo - Extensão perivalvar com ou sem novas alterações no ECG - Terapia antibiótica inefetiva	- Embolia maciça + vegetação persistente grande (> 10mm)
ELETIVA (precoce, de preferência)	- Regurgitação paravalvar progressiva em próteses - Vegetação > 10mm acompanhada por insuficiência mitral ou aórtica grave - Disfunção valvar com persistência da infecção após 7-10 dias de ATB - Endocardite fúngica (fungos filamentosos	- Infecção estafilocócica em próteses - Infecção protética precoce (até 2 meses após a cirurgia) - Organismos resistentes a ATB - Endocardite por Candida

Como?

- **Primeiro PLASTIA**! Segunda opção: TROCA!

"Os principais fatores de risco para endocardite são válvula artificial e endocardite prévia! Por isso tentamos primeiro a plastia!"

Manter o ATB após cirurgia?

- Se valva nativa e cultura negativa da amostra cirúrgica, o tempo total é **IGUAL** ao dos pacientes não tratados cirurgicamente, somando-se o tempo de ATB do pré-operatório com o do pós-operatório.
- Se valva protética, culturas cirúrgicas positivas e infecção paravalvar, um novo curso de ATB deve ser iniciado no pós-operatório, ignorando-se o tempo de ATB já realizado até o momento da cirurgia.

Profilaxia

"O paciente **E** o procedimento devem ser de alto risco!"

Quando?

- **PROCEDIMENTOS EM GENGIVA, DENTES, PERFURAÇÃO DA MUCOSA ORAL OU RESPIRATÓRIA** ("pescoço pra cima" – ex: amigdalectomia/adenoidectomia. Broncoscopia não entra!), **BIÓPSIA DE PELE OU MUSCULATURA INFECTADA**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Para quem?

- **PRÓTESE VALVAR, ENDOCARDITE PRÉVIA, TRANSPLANTADOS CARDÍACOS COM VALVULOPATIA, CARDIOPATIA CIANÓTICA NÃO REPARADA, CORREÇÃO INCOMPLETA DE CARDIOPATIA CONGÊNITA**

Lembrando PROLAPSO DE VALVA MITRAL/ESTENOSE MITRAL NÃO SÃO INDICAÇÕES!

Obs: se correção completa, fazer por 6 meses após o reparo ("esse coração vai levar 6 meses para cicatrizar")

Com que?

- **AMOXICILINA 2G VO 1H ANTES DO PROCEDIMENTO**
- **Se incapaz de ingerir:** ampicilina ou cefazolina/ceftriaxone IV ou clindamicina 600mg
- **Se alergia à penicilina:** cefalexina 2g, clindamicina 600mg ou azitromicina/claritromicina 500mg

Lesões que não predispõem a endocardite?

- Defeito do septo atrial tipo ostium secundum;
- Sopros cardíacos inocentes (funcionais);
- Doença reumática prévia sem disfunção valvar;
- Revascularização coronariana prévia, prolapso de valva mitral sem sopro;
- Desfibriladores implantáveis ou marca-passos permanentes;
- Reparo cirúrgico após 6 meses de ducto arterioso patente, defeito do septo ventricular e defeito do septo atrial;

2. MENINGITE BACTERIANA AGUDA

Epidemiologia

- Principalmente em meses de inverno;
- Geralmente **PRECEDIDA POR IVAS/INFLUENZA.**

Fatores de Risco

- OMA, sinusite, alcoolismo, diabetes, esplenectomia, hipogamaglobulinemia, HIV, TCE com fratura de base de crânio e fístula liquórica, anemia falciforme e deficiência do complemento → fatores mais relacionados a infecção por pneumococo.

Etiologia

→ Recém-nascidos:

- Streptococos do grupo B (Agalactiae)
- E. coli
- Listeria (presente em quem ter algum grau de imunodeficiência, principalmente nos EXTREMOS DE IDADE, como RN e IDOSOS)

→ 1 mês – 20 anos:

- Meningococo
- Pneumococo
- Haemophilus (menos frequente por causa da vacinação)

→ ≥ 20 anos:

- Pneumococo
- Meningococo

Obs: pelo MS, o agente etiológico mais comum é o meningococo!

→ Após TCE/fístula liquórica:

- Pensar principalmente em pneumococo

→ Pós-punção lombar:

- Pensar em S. aureus e Pseudomonas.

Obs: se idoso, acrescentar listeria!

Particularidades:

- **MENINGOCOCO:** acomete principalmente indivíduos com menos de 20 anos de idade. Portadores de deficiência em algum dos componentes do complemento são mais susceptíveis. Existem 13 sorogrupos. Os mais associados à doença invasiva são A, B, C, Y e W135. No Brasil, maioria pelo C. Letalidade de 10%, bem inferior a do pneumococo. Pelo menos 10-30% da população é portadora assintomática doo meningococo na nasofaringe.
- **LISTERIA:** bacilo gram-positivo que acomete principalmente idosos e pacientes com alteração na imunidade celular, como transplantados, gestantes na 26ª-30ª semana, portadores de neoplasia maligna e indivíduos em terapia imunossupressora. Letalidade de 15%.
- **HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B:** maior incidência em adultos não vacinados.
- **BASTONETES GRAM-NEGATIVOS**: podem causar meningite em alcoólatras, diabéticos com ITU crônica e em indivíduos com estrongiloidíase disseminada. A MBA por gram-negativos também pode complicar procedimentos neurocirúrgicos..
- **ESTAFILOCOCOS (AUREUS E EPIDERMIDIS):** causas importantes em portadores de DVP e dispositivos subcutâneos para realização de quimioterapia intratecal.

Fisiopatologia

- Colonização de VAS > invasão do SNC > inflamação > edema > HIC

Clínica

- Tríade clássica: **FEBRE + RIGIDEZ DE NUCA + CEFALEIA**
- Manifestações de **HIPERTENSÃO INTRACRANIANA** → pupilas dilatadas e pouco reativas, papiledema, paralisia do VI par, descerebração e reflexo de Cushing (bradicardia, HAS e arritmia respiratória).
- Convulsões
- Hiponatremia (SIADH), crise convulsiva
- Rash/petéquias (mais comuns na meningococcemia)
- Destruição hemorrágica das adrenais (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) e choque.
- Dependendo do grau de comprometimento encefálico, pode haver paralisias, tremores, transtornos pupilares, hipoacusia, ptose e nistagmo.
- A paralisia do VII par e a oftalmoplegia costumam estar mais associadas a meningite pneumocócica.

Exame Físico:

- Brudzinski e Kernig

Obs: em Laségue, se referir dor dos DOIS LADOS, é sinal de meningite!

Diagnóstico

- Colher hemocultura (iniciar logo depois o ATB)

Obs: geralmente há tempo hábil para a realização de punção lombar entre a coleta das hemoculturas e o início do ATB. De qualquer forma, acredita-se que o ATB administrado só reduza a sensibilidade da cultura do LCR cerca de 2 horas após a sua administração. **SENDO ASSIM, MUITOS AUTORES PRECONIZAM QUE O INÍCIO DO ATB DEVA PRECEDER A PUNÇÃO LOMBAR MESMO!** Nos casos em que essa punção possa ser feita com segurança e sem exame de imagem, podemos até aguardar alguns minutos até que seja feito o procedimento, antes do início do ATB. Bom senso.

- Punção lombar para exame do LCR*

(*) Em casos de IMUNODEPRIMIDOS/CÂNCER, PAPILEDEMA, ALTERAÇÃO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA, DÉFICIT NEUROLÓGICO FOCAL ou HISTÓRIA DE TCE PRÉVIO = **FAZER NEUROIMAGEM ANTES DA PUNÇÃO.** Outras literaturas incluem: CONVULSÕES RECENTES (< 1 SEMANA) e história de DOENÇAS DO SNC.

(*) Lesão no local, coagulopatia, insuficiência respiratória aguda e HIC grave (anisocoria, HAS, bradicardia, etc) presença de lesão expansiva intra-craniana: evitar a punção.

Em lactentes...

- Pode puncionar mesmo com sinais de HIC (fontanela aberta)

ATENÇÃO!

É uma emergência infecciosa e o tempo porta-ATB deve ser de no máximo 60 minutos!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Como está o líquor na meningite bacteriana?

- **Pressão de abertura: > 18cmH20** (avaliada pelo raquimanômetro)
- **Células** (normal: até 4/mm3): aumento de **POLIMORFONUCLEARES**
- **Proteínas** (normal: até 30mg/dl): **AUMENTADA** (> 45mg/dl)
- **Glicose** (normal: 2/3 da glicose sérica): **DIMINUÍDA** (< 40mg/dl ou glicose LCR/glicose sangue < 0,4)
- **ANTÍGENOS BACTERIANOS** (aglutinação pelo látex = detecta o antígeno bacteriano no líquor com especificidade próxima de 100% para menigococo e pneumococo. Sensibilidade boa também, mas menor que a especificidade; contraimunoeletroforese cruzada tem o mesmo raciocínio; teste do Limulus detecta a endotoxina de gram negativos e tem maior sensibilidade e menor especificidade; PCR tem alta especificidade e sensibilidade razoável; imunofluorescência; ELISA).
- **CULTURA POSITIVA** (80-90%): 80% dos casos por hemófilo, 50% dos casos por pneumococo e 30-40% dos casos por meningococo.
- **BACTERIOSCOPIA PELO GRAM POSITIVA** (60-80%)
  -- **P**neumocuco: diplococo gram **p**ositivo
  -- Meningococo (**N**eisseria): diplococo gram **n**egativo
  -- Haemophilus: cocobacilo gram negativo
  -- Listeria: cocobacilo gram positivo
  -- S. aureus: cocos gram positivos em cachos

Obs: mesmo com gram ou cultura negativos, tem que tratar! Perceba que a sensibilidade desses exames é limitada!

Obs: em casos de meningococcemia associada, a BIÓPSIA DAS LESÕES PETEQUIAIS pode revelar o microorganismo.

Como diferenciar com os outros agentes?

→ Aumento de PNM e GLICOSE BAIXA: **BACTERIANA**

→ Aumento de LINFOMONO e GLICOSE BAIXA: **FUNGO** (geralmente HIV + por criptococose) ou **TB**

→ Aumento de LINFOMONO e GLICOSE NORMAL: **VIRAL** (meningite mais comum da prática médica/causada principalmente por enterovírus) ou **ASSÉPTICA**

Obs: Em TODAS há HIPERPROTEINORRAQUIA! Na meningite tuberculosa, entretanto, esse aumento é muito importante!

Obs: Se estiver em **vigência de ATB, O LIQUOR INICIAL DE UMA MENINGITE BACTERIANA PODE ESTAR COM CELULARIDADE NORMAL E AS CUSTAS DE LINFOMONO!**

Obs: se o liquor tiver aspecto sanguinolento (xantocrômico), pode se tratar de acidente de punção ou hemorragia subaracnoide. Para diferenciar, **APÓS A CENTRIFUGAÇÃO DO CONTEÚDO, SE FOR ACIDENTE DE PUNÇÃO, O ASPECTO FICA LÍMPIDO**!

Obs: em 1/3 dos casos de MBA por listeria, pode haver predomínio de linfomononucleares..

Tratamento

"A antibioticoterapia é EMPÍRICA!"

- **RN: cefotaxima + ampicilina**
- **Até 55 anos: ceftriaxone ± vancomicina** (na suspeita de pneumococo resistente = mais comum nos EUA)
- **> 55 anos ou comorbidade: ceftriaxone + ampicilina ± vancomicina**

Antibioticoterapia empírica recomendada de acordo com a faixa etária e condição subjacente (Harrison, 20ª edição)	
Adultos até 55 anos	Cefotaxime, Ceftriaxone ou Cefepime + Vancomicina
Adultos > 55 anos **Alcoólatras** **Debilitados** **Transplantados** **Gestantes** **Pacientes com câncer**	Mesmo esquema acima + **AMPICILINA**
Meningite nosocomial **Pós-TCE** **Pós-neurocirurgia** **Neutropênicos** **Deficiência da imunidade cel**	**CEFTAZIDIME ou MEROPENEM** + Vancomicina + **AMPICILINA**
Pós-punção lombar	**CEFTAZIDIME + OXACILINA**

Pneumococo guiado por cultura:

- **Sensível a penicilina:** penicilina cristalina
- **Resistência intermediária a penicilina:** cefotaxima ou ceftriaxone
- **Alta resistência a penicilina:** cefotaxima ou ceftriaxone + vanco
- **Se tiver que cobrir pseudomonas associada:** troca cefotaxima ou ceftriaxone por ceftazidima (pelo Cecil: cefepime).
- **Se tiver que cobrir Listeria:** ampicilina > bactrim,
- **Se otite, mastoidite ou sinusite associados:** adicionar metronidazol para cobertura de anaeróbios.

Tratamento da meningite com etiologia determinada, adaptada do Harrison (20ª edição) e Cecil (25ª edição)		
Agentes	**Antibióticos**	**Tempo**
N. meningitidis	Penicilina G Cristalina ou Ampicilina Resistentes à ampicilina: ceftriaxone ou cefotaxime	7d
H. influenzae	Ceftriaxone ou Cefotaxime	7-10d
S. pneumoniae	Penicilina- sensível: - Penicilina G Cristalina Resistência intermediária: - Ceftriaxone ou Cefotaxime Penicilina-resistente: - Vanco + Ceftriaxone ou Cefotaxime	14d
Staphylo spp	Oxacilina (MTC sensível ou Vancomicina (MTC resistente)	21d
Bacilos gram negativos	Ceftriaxone ou Cefotaxime	21d
Pseudomonas	Ceftazidima ou Cefepime ou Meropenem	21d
Listeria	Ampicilina (+ ou – Genta)	21d
S. agalactiae	Penicilina G ou Ampicilina	14-21d

Pelo Ministério da Saúde

- **MENIGNOCOCO, PNEUMOCOCO, HAEMOFILOS e ENTEROBACTÉRIAS: CEFTRIAXONE 2 GRAMAS 12/12H 7-14 DIAS** (7 dias para meningococo e haemofilos e 14 dias para pneumococo e enterobactérias
- **PSEUDOMONAS: MEROPENEM 2 GRAMAS 8/8H 10-14 DIAS**

Obs: repare que não há a adição de vancomicina para cobertura do pneumococo! Atenção as referências do concurso!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quando adicionar RIFAMPCINA ao esquema?

- Piora clínica após 24-48 horas de tratamento com vanco + cefalosporina;
- Falha na esterilização liquórica;
- Identificação de pneumococo com Concentração Inibitória Mínima (MIC) ≥ 4 para cefotaxima ou ceftriaxone.

E o corticoide? ("PNEUMOCORTICOMOPHILUS")

- Fazer **20 MINUTOS ANTES DO ATB** (útil para prevenção de sequelas)
- Fazer **DEXA 0,15MG/KG DE 6/6 HORAS POR 2 DIAS** (algumas referências recomendam por 4 dias).

"Como o ATB inicialmente é iniciado empiricamente e não podemos ter certeza sobre qual é o agente etiológico envolvido, é comum a administração de glicocorticoides a quase todos os pacientes com meningoencefalite."

- Só para **HAEMOPHILUS E PNEUMOCOCO**
- Haemophilus é a que mais deixa sequelas e a mais comum delas é a **SURDEZ.**

IMPORTANTE! SE UTILIZARMOS A DEXAMETASONA PARA MENINGITE POR PNEUMOCOCO COM ALTA RESISTÊNCIA A PENICILINA (MIC ≥ 2), A RIFAMPCINA DEVE SER ACRESCENTADA AO ESQUEMA, uma vez que os glicocorticoides diminuem a penetração da vancomicina no SNC. Outra opção seria a administração intraventricular da vancomicina.

E o isolamento?

- Fazer isolamento **RESPIRATÓRIO** (para gotículas/usar máscara cirúrgica) nas **PRIMEIRAS 24 HORAS DO TRATAMENTO.**
- Só para **HAEMOPHILUS E MENINGOCOCO** (agentes que precisam de quimioprofilaxia)

E se não soubermos os agentes?

- O bom senso manda isolar e fazer corticoide para todos os pacientes!

Detalhe!

Muitas vezes é difícil a diferenciação entre MBA e meningoencefalite herpética! Dessa forma, sempre que houver dúvida diagnóstica, o **ACICLOVIR** deve ser iniciado a ATB até o resultado dos exames complementares!

Evolução e Prognóstico

- **A FEBRE CEDE DENTRO DOS PRIMEIROS 3-5 DIAS** de tratamento. Quando prolongada, devemos pensar em complicações, como empiema subdural, abscesso cerebral, tromboflebites, febre por ATB e infecção urinária. Nestes casos, TC ou RNM podem ser úteis.
- Outras indicações de neuroimagem: desenvolvimento de déficit neurológico focal, manutenção de RNC ou convulsões após 72h do início do tratamento; culturas persistentemente positivas; meningite recorrente (para avaliar presença de fístula liquórica).
- Em alguns casos de meningite meningocócica, ocorre persistência ou retorno da febre associada à artrite reativa, por volta do 4º dia. Essa não é uma complicação infecciosa e deve ser tratada apenas com AAS.
- **O agente mais letal é o PNEUMOCOCO**! A meningocócica responde muito mais ao ATB!

IMPORTANTE!

- **Nova punção lombar é recomendada:**
  - ✓ **Após 24-36 horas de tratamento para pneumo/meningo.**
  - ✓ **Após 48 horas para S,aureus.**
- Nesses casos, se o líquor não estiver estéril, deve ser acrescentada VANCOMICINA EV ao esquema ATB – caso já esteja em uso, devemos iniciar vancomicina intraventricular ou intratecal,
- Além disso, **TAMBÉM DEVEMOS PUNCIONAR TODO PACIENTE QUE NÃO APRESENTE MELHORA APÓS AS PRIMEIRAS 48 HORAS DE TRATAMENTO.**
- Nos demais casos em que haja boa evolução clínica, é dispensável a punção lombar após 48 horas. A mesma orientação deve ser seguida em relação a alta.

Quimioprofilaxia

→ **Doença meningocócica:**

Para quem?

- Familiares, contatos íntimos, profissionais de saúde que entraram em contato com secreção de via aérea (ex: IOT/fundo de olho sem proteção), outras crianças de creche, jardim de infância...

Como?

- **RIFAMPCINA 600MG/DOSE 12/12HORAS POR 2 DIAS** (se criança: 10mg/kg 12/12h). Ou seja, um total de 4 doses.
- Alternativas: ceftriaxone (grávida*), ciprofloxacino, azitromicina 500mg DU.

(*) Isso vale para os EUA! No Brasil, geralmente se utiliza a rifampcina mesmo!

→ **Haemophilus:**

Para quem?

- Todos os contatos, desde que haja uma criança com menos de 5 anos além do caso índice e não vacinada ou imunodeprimido.

Como?

- **RIFAMPCINA 600MG 1X/DIA POR 4 DIAS** (se criança: 20mg/kg/dia). Ou seja, um total de 4 doses também, mas em 4 dias.

ATENÇÃO!

Se **NÃO REALIZAR O TRATAMENTO COM CEFTRIAXONE** (exemplo: penicilina para meningococo), você cura a meningite, mas não erradica o agente da orofaringe! Então, nos casos da não realização do tratamento para haemophilus ou meningococo, você deve realizar a **QUIMIOPROFILAXIA PARA O PRÓPRIO PACIENTE APÓS A ALTA!**

3. MENINGITE VIRAL

Conceitos

- Mais comum que a MBA! Menos grave e melhor prognóstico.

Etiologia

- Os principais vírus envolvidos são: **ENTEROVÍRUS** (coxsackie, ecovírus, etc), que causam 75-90% dos casos (via de transmissão fecal-oral). Outros envolvidos são herpes-simplex, varicela-zoster, EBV, HIV, caxumba...
  - ✓ **Enterovirus:** PCR e cultura viral do LCR, somada a sorologias virais, o agente etiológico específico é encontrado na maioria dos casos.
  - ✓ **HSV-2:** pode ocorrer após o primeiro episódio de herpes genital. Representa 5% dos casos de meningite viral. Diagnóstico pela PCR do DNA viral no LCR. É a principal causa de **MENINGITE VIRAL RECORRENTE** (**MENINGITE DE MOLLARET**). E atenção! Embora a meningite herpética geralmente se deva ao HSV-2, a maior parte dos casos de encefalite se deve ao HSV-1.
  - ✓ **VZV:** pode ocorrer junto com o quadro de varicela, mas em 40% dos casos não há alteração cutânea. Diagnóstico pelo PCR ou encontro de anticorpos anti-VZV no LCR.
  - ✓ **EBV:** pode acompanhar ou não um episódio de mononucleose. Linfócitos atípicos no LCR e linfocitose atípica no sangue periférico sugerem a etiologia. O anticorpo IgM anti-VCA é indicativo. O EBV não é isolado na cultura do LCR, mas métodos de amplificação do DNA viral por PCR podem diagnosticar.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

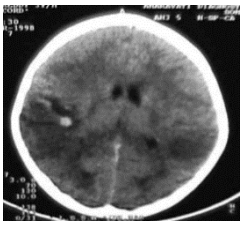
Clínica

- **SEMELHANTE A MBA** (cefaleia, febre, sinais meníngeos), porém geralmente menos grave.
- Cefaleia fronto e retro-orbitária + dor a movimentação dos olhos pode ocorrer.
- Rash maculopapular pode ser observado.
- Sinais inespecíficos: mialgia, dor abdominal, fotofobia, náuseas e vômitos.
- Paralisia de pares cranianos, sobretudo V, VII e VIII, ocorre mais frequentemente na meningite pelo HIV.
- Sinais focais e convulsões geralmente não ocorrem.
- Kernig e Brudzinski habitualmente ausentes.

Diagnóstico

- LCR: claro ou levemente opalescente, com aumento da celularidade (mas geralmente mantendo < 500 cels) e predomínio de **MONONUCLEARES**, com **ELEVAÇÃO DISCRETA DE PROTEÍNAS** e **GLICOSE GERALMENTE NORMAL.**
- Se adulto jovem e sexualmente ativo, sempre pesquisar HIV!

Diagnóstico



- LCR: parecido com a meningite viral. Presença de **> 500 HEMÁCIAS** em > 20% dos pacientes é característico!
- Exames de neuroimagem e EEG: geralmente **ALTERAÇÕES DO LOBO TEMPORAL (!!!).** É o que ajuda a diferenciar uma simples meningite viral de uma encefalite viral!
- **PCR DO LCR IDENTIFICA O VÍRUS (MELHOR MÉTODO!)**

Tratamento

- **ACICLOVIR 10MG/KG DE 8/8 HORAS POR 14-21 DIAS**. Repetir a punção liquórica após! Letalidade alta! 20-30% dos casos. Quanto mais tarde iniciarmos o tratamento, maior o risco de sequelas, como déficit cognitivo e alterações comportamentais.
- Importante: **na dúvida entre MBA e meningoencefalite herpética, tratar ambas empiricamente até definir a etiologia**.

Laboratoriais	Normal	Bacteriana	Tuberculosa	Viral	Fúngica
Aspecto	Límpido	Turvo	Ligeiramente turvo	Límpido	Límpido
Cor	Incolor	Xantocrômica ou leitosa	Incolor ou xantocrômica	Incolor	Incolor
Glicose	> 40	Diminuída	Pouco diminuída	Normal	Pouco diminuída
Proteínas	40	Até 1000	< 200	< 100	< 200
Celularidade	0-4	> 500 ↑ neutrófilos	< 500 ↑ linfócitos	< 500 ↑ linfócitos	< 500 ↑ linf. e neut.
Culturas	Negativas	Positivas em até 48h (70-85%)	Pode positivar em 90-120 dias	Negativas	Positivas até 30-60 dias (25-50%)

- O diagnóstico etiológico é feito através da **CULTURA DO LÍQUOR**, **SOROLOGIA PAREADA** (com intervalo de 10-14 dias entre as amostras de sangue coletadas), **COPROCULTURA PARA VÍRUS** (na suspeita de enteroviroses) e **CULTURA DE SECREÇÕES DA NASOFARINGE** (até 3 dias de início da doença). A **PCR do LCR** é uma técnica já utilizada para diagnóstico das meningites virais, sendo mais sensível que as anteriormente citadas.

Tratamento

- **SUPORTE!** Geralmente não é necessária a internação!
- Aciclovir oral ou venoso pode ser benéfico (não existe consenso) nos casos de meningite herpética e na meningite grave por EBV ou VZV. Tempo de tratamento: 7-14 dias.
- Algumas referências, como o capítulo de EBV do Harrison, apontam benefício de **CORTICOIDES** em infecções graves do SNC pelo vírus.
- Pacientes com deficiência de imunidade humoral podem ser tratados com imunoglobulina.
- Um fármaco experimental, a **PLECONARINA**, mostrou benefício no tratamento da meningites por enterovírus.

Meningoencefalite Herpética

Conceitos

- Meningoencefalite grave, cujo **QUADRO CLÍNICO SE ASSEMELHA A MENINGITE BACTERIANA AGUDA.**

Etiologia

- Causada pelo **HSV-1.**

Clínica

- **IGUAL A MBA + DISTÚRBIOS DO COMPORTAMENTO + SINAIS NEUROLÓGICOS FOCAIS E DIFUSOS (AFASIA, ATAXIA, PARESIAS E CONVULSÕES).**

4. MENINGITE TUBERCULOSA

Conceitos

- É uma das formas mais graves da tuberculose, com alto potencial de morbimortalidade e risco de sequelas.
- **A VACINAÇÃO COM BCG REDUZ O RISCO, MAS NÃO IMPEDE A DOENÇA**.
- Funciona em adultos como uma **FORMA PÓS-PRIMÁRIA DE TB.**

Clínica

- Quadro geralmente subagudo, com 3 fases:
  - ✓ **Estágio I: sintomas inespecíficos** por 2-3 semanas;
  - ✓ **Estágio II: cefaleia, febre e sinais meníngeos** + alterações de pares cranianos, hemiparesia, desorientação (o diagnóstico deve ser feito idealmente nessa fase);
  - ✓ **Estágio III: torpor, coma, coreoatetose e crise convulsiva.**
- Embora geralmente tenha evolução subaguda (**principal causa de meningite subaguda, inclusive**), pode se manifestar como forma aguda, semelhante a MBA.

Complicações

- Pode haver compressão de pares cranianos, vasculite levando a infarto cerebral, hidrocefalia hiperbárica, SIADH, desenvolvimento de tuberculomas...

Diagnóstico

- **RX de tórax: achados de TB pós-primária ou cicatricial** em até 45% dos adultos.
- **TC de crânio contrastada: HIDROCEFALIA** é o principal achado (presente em 50% dos adultos). Outros achados: **HIPERCAPTAÇÃO DA MENINGE BASAL** (40%), **INFARTOS CEREBRAIS** (15-30%), **TUBERCULOMAS** (5-10%).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **LCR: PROTEINA MUITO ALTA** (entre 100-500), **AUMENTO DA CELULARIDADE** (100-500) com **predomínio LINFOMONO** e **GLICOSE BAIXA** (em 80% dos casos → em 20% dos casos, especialmente nos primeiros dias da doença, pode haver predomínio de PNM). **ADA** tem acurácia de 90%**. BAAR raramente é positivo**. **Cultura positiva em 50-60% dos casos**. **PCR tem sensibilidade de até 80%m mas apresenta 10% de falso-positivos**.
- A reatividade do PPD pode ou não ocorrer na MTB, mas conversão recente é um dado importante que fala a favor do diagnóstico.

Tratamento

- **RIPE POR 12 MESES (RIPE 2m + RI 10m) + CORTICOIDE (pred 40-60mg/dia) nas primeiras 4-8 semanas** (fundamentais para prevenir sequela e a piora clínica nos primeiros dias de RIPE).
- **PUNÇÃO LOMBAR A CADA 15 DIAS, ATÉ NORMALIZAR PROTEÍNA.** Não é preciso firmar o diagnóstico para iniciar o tratamento: devido a alta probabilidade de sequelas, SUSPEITOU, TRATOU!

Evolução

- Diagnóstico raro no primeiro estágio.
- Letalidade de 10-20% nos estágios I e II.
- Sequelas importantes ocorrem em 25-50% dos casos, sendo a HIDROCEFALIA a mais comum.

5. INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Bacteriúria Assintomática

- **≥ 10^5 UFC/ml ou ≥ 10^2 UFC/ml se cateterizado**
  - ✓ Para homens: basta uma amostra;
  - ✓ Para mulheres: 2 amostras consecutivas.
  - ✓ Importante: a presença de piúria não fecha o diagnóstico!
- Tratar se **GRAVIDEZ OU PROCEDIMENTO UROLÓGICO INVASIVO** (em que sangramento mucoso é esperado).
- O tratamento envolve os mesmos medicamentos da cistite!
- Atenção: idosos, portadores de lesão medular ou portadores de cateter de demora NÃO devem ser tratados!
- Harrison: acrescenta transplantado renal e neutropênico
- Cecil: acrescenta pacientes com DM2.
- Outras referências: acrescentam crianças com RVU e casos em que o Proteus (ou outras bactérias produtoras de urease) é isolado.

Candidúria

- O aparecimento de Candida na urina (a mais comum é a **ALBICANS,** embora as demais espécies representem, juntas, mais de 50% das isoladas) é **relativamente comum em pacientes com cateter vesical de demora, particularmente nos diabéticos, naqueles tratados com ATB de amplo espectro e internados em UTI.**
- **TODO PACIENTE SINTOMÁTICO DEVE SER TRATADO!**
- Nos assintomáticos, devemos ter em mente que até **33% DOS CASOS SE RESOLVEM COM A RETIRADA DO CVD.** O tratamento medicamentoso é recomendado somente para aqueles que possuam maior risco de cistite sintomática, pielonefrite e doença disseminada: neutropênicos, transplantados instáveis clinicamente e aqueles submetidos à manipulação urológica.
- O esquema de primeira linha é **FLUCONAZOL 200-400mg/dia por 14 dias.**

Cistite (ITU baixa)

Clínica

- Disúria, polaciúria, urgência urinária, nictúria, hematúria. **SEM FEBRE**

Diagnóstico:

- EAS = piúria, esterase leucocitária, teste do nitrito; urinocultura = padrão ouro, mas nem sempre é preciso.

Obs: OS TESTES DO NITRITO E ESTERASE LEUCOCITÁRIA NÃO SÃO TOTALMENTE CONFIÁVEIS! Por exemplo, com o aumento da frequência urinária, pode não haver tempo suficiente de se acumular nitrito para o teste detectar. A própria redução do pH urinário por suplementos alimentares ou presença de bactérias de outras famílias também leva à negativação do teste.

Tratamento:

- Fosfomicina trometamol 3G (dose única) → 1ª escolha
- Quinolonas/bactrim (3 dias)
- Nitrofurantoína/betalactâmicos (5-7 dias)

Obs: se cistite recorrente ou homem = 7-14 dias

Obs: nitrofurantoina e betalactâmicos penetram pouco no tecido prostático → evitar em homens.

Obs: quinolonas têm sido colocadas como última escolha devido a evidência de lesões aórticas.

Obs: fenazopiridina causa náuseas e pode causar hemólise. Limitar o uso a no máximo 2 dias.

Pielonefrite (ITU alta)

Epidemiologia:

- **1º pico (primeiro ano de vida):** predomina no **sexo masculino** (anomalias)
- **2º pico (1-50 anos): sexo feminino** (relação com controle esfincteriano)
- **3º pico (> 50 anos): equilíbrio** (relação com atividade sexual)

Etiologia:

- **E. coli** (masculino e principalmente feminino) **(!)**
- **Proteus** (alcalinização da urina e cálculos de estruvita)
- **S. saprophyticus** (mulheres jovens sexualmente ativas).
- Vírus: **adenovírus** (cistite hemorrágica)
- **Pseudomonas:** manipulação de trato urinário
- **Enterococo:** prepúcio/manipulação de TU /homens idosos

Em meninos... E.coli > Proteus

Em meninas... E.coli > Klebsiella

ATENÇÃO! E.coli sempre vai ser a principal hipótese! Mas em pielonefrite complicada, sempre considerar a maior possibilidade de outros agentes, como pseudômonas!

Diagnóstico:

→ **EAS**

- **ESTERASE LEUCOCITÁRIA** reagente (enzima que surge quando há piúria)
- **Piuria** (≥ 5 por campo ou "> 10.000 leucócitos/ml")
- **NITRITO POSITIVO** (representam a conversão de nitrato pelas bactérias gram-negativas/avaliado na fita reagente/baixa sensibilidade/alta especificidade)
- **Bacteriúria e gram positivos**

ATENÇÃO! PRINCIPAIS GERMES RELACIONADOS A "ITU NITRITO NEGATIVO" = PSEUDOMONAS + GRAM POSITIVOS (S. AUREUS E ENTEROCOCOS) → uropatógenos que possuem a enzima nitrato-redutase.

→ **Urinocultura**

- É **OBRIGATÓRIA** para a confirmação do diagnóstico!

"O EAS não apenas levanta suspeita! É obrigatória a urinocultura positiva!"

→ **Exame de imagem (TC com contraste)**

- Se **DÚVIDA DIAGNÓSTICA, FALHA TERAPÊUTICA** (não melhora com 3 dias), ou **SUSPEITA DE ABSCESSO** (muito grave/séptico) ou **OBSTRUÇÃO.**

Classificação:

→ **Não complicada:** trato urinário normal

→ **Complicado:** cateter, cálculo, enfisematosa, abscesso...

- Algumas referências consideram que a infecção em homens, gestantes ou pacientes hospitalizados também podem ser consideradas como complicadas, devido ao alto risco de eventos adversos.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Clínica:

FEBRE* + dor no flanco + calafrio + Giordano ± sintomas de cistite

(*) Geralmente alta e tipicamente se eleva em um padrão chamado "cerca de piquete", resolvendo após 72 horas de tratamento.

- Apresentações atípicas são comuns, especialmente em idosos, imunossuprimidos e pacientes debilitados.

- Em 20-35% dos casos ocorre a bacteremia. Assim, todo paciente com suspeita de pielonefrite deve ter pelo menos 2 hemoculturas coletadas!

Tratamento:

"Tradicionalmente, a maioria dos pacientes com pielonefrite era hospitalizada e recebia ATB EV, pelo menos inicialmente. PORÉM, as evidências atuais sugerem que a terapia oral é aceitável em determinados casos. O plano é individualizado!"

- **Indicações de internação hospitalar: graves, imunodeprimidos, gestantes, suspeita de obstrução/abscesso/cálculo, homens, vômitos persistentes.**

- **Não complicada: cipro ou levofloxacino ou ceftriaxone 7-14 dias**

- **Complicada: pipe-tazo, cefepime, imipenem (pseudomonas) 14-21 dias**

ATENÇÃO! Uma abordagem aceitável seria a verificação do Gram antes do início da ATBTERAPIA.

- ✓ Cocos gram-positivos em cadeia (sugestivo de enterococo): ampicilina ou amoxicilina;
- ✓ Cocos gra-positivos em cachos (sugestivo de estafilococos): cefalosporinas;
- ✓ Gram-negativos: aminoglicosídeos. Evitar quinolona!

ATENÇÃO! Fosfomicina e nitrofurantoína, utilizadas no tratamento da cistite, devem ser evitadas na pielonefrite. Bactrim: usar somente se o patógeno for susceptível.

ATENÇÃO! Pielonefrite xantogranulomatosa = NEFRECTOMIA!

Critérios de Conversão para Terapia Oral

- Melhora da instabilidade e da gravidade da doença;
- Ingestão de líquidos VO, sem vômitos e funcionamento intestinal normal;
- Disponibilidade de drogas orais adequadas.

Prognóstico

- **Praticamente todos os pacientes com pielonefrite apresentam melhora importante nos primeiros 2 dias de ATB**, com desaparecimento da febre e melhora do estado geral. A não melhora deve levar a pensar em abscessos ou obstrução.
- O acompanhamento é feito com urinocultura de controle após 2-4 semanas após o tratamento, para confirmar a esterilização da urina.

Profilaxia

- **ITU DE REPETIÇÃO: 2 OU MAIS INFECÇÕES SINTOMÁTICAS EM 1 ANO**. É uma definição que não é consensual! A melhor forma de tomar decisão é definir se interfere ou não com a qualidade de vida da paciente.
- Medidas para prevenir a pielonefrite:
  - ✓ Evitar uso de espermicidas;
  - ✓ Estrogênio vaginal na pós-menopausa;
  - ✓ Urinar após a relação sexual (mulheres);
  - ✓ Evitar cateterização urinária;
  - ✓ Corrigir anormalidades urológicas;
  - ✓ Proxilaxia com ATB em mulheres com ITU de repetição e no pós-transplante renal imediato.
  - ✓ Produtos a base da fruta cranberry (sem evidência)

Como fazer?

3 estratégias: (1) Contínua (2) Pós-coito (3) Iniciada pela paciente.

- Para as duas primeiras: **SMZ-TMP ou NITROFURANTOÍNA 1x/dia em 1/3 ou 1/4 da dose habitual durante 6 meses (dose única noturna) ou períodos maiores, conforme necessidade.**
- Para a terceira: paciente coleta urina e inicia ATB ao primeiro sinal de infecção.

6. INFECÇÕES DE PELE E PARTES MOLES

Patogenia

- **Supurativa:** proliferação bacteriana **diretamente no tecido cutâneo.**
- **Não supurativa:** ocorre apenas uma **reação de hipersensibilidade aos antígenos bacterianos.**

Etiologia

DOENÇA	LOCAL	AG. ETIOLÓGICO
IMPETIGO	Pele	S.pyogenes/aureus
FOLICULITE	Pele, pelo	S. aureus
FURÚNCULO	Subcutâneo	S. aureus
CARBÚNCULO	Grupo denso de furúnculos em áreas de pele espessa como pescoço, ombros e glúteos	S. aureus
ERISIPELA	Pele	S. pyogenes
CELULITE	Pele e subcutâneo	S. aureus/pyogenes Strepto grupo C e G Pseudomonas Fungos (imunocomp)
ECTIMA	Pele	S. pyogenes/aureus Pseudomonas
HIDRADENITE SUP	Múltiplos furúnculos nas glândulas sudoríparas; axila; virilha	S. aureus e outras bactérias, incluindo bacilos gram-negativos e anaeróbios
ABSCESSO	Derme e subcutâneo	S. aureus Polimicrobiana
FASC. NECROSANTE	Fáscia	S. pyogenes/aureus C. perfringens C. septicum

Foliculite

Descrição

- Pústula ao redor do folículo + anel eritematoso ao redor.

Agente

- S. aureus: responsável pela maioria dos casos.
- Pseudomonas folliculitis: banheiras de hidromassagem.
- Enterobactérias: foliculite perioral/nasal e acne

Dados

- Comumente em nádegas, região inguinal e axilas.
- Fatores predisponentes: doenças cutâneas, oclusão, maceração e hiper-hidratação da pele.
- Costuma desaparecer em 5 dias, mesmo sem nenhum cuidado especial.

Tratamento

- Compressas mornas + depilação local.
- Superficiais: sabonetes de triclosan ou clorexidina.
- Resistentes: ATB ou antifúngico tópico.
- ATB sistêmico não se encontra indicado.

Furúnculo , Carbúnculo, Antraz

Descrição

- Complicação natural da foliculite → supuração do folículo piloso, mas que atinge derme e subcutâneo.
- Nódulos eritematosos, dolorosos e de limites bem definidos. É mais comum haver flutuação central.
- Se expandir para dorso, nuca, pescoço, pode levar a formação de múltiplos furúnculos e um acometimento maior de subcutâneo. Essa lesão é conhecida como carbúnculo ou antraz, cuja superfície apresenta múltiplos pontos de drenagem e, ocasionalmente, ulceração. Quadro clínico mais exuberante, com febre, sintomas sistêmicos e leucocitose.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Agente

- S. aureus.
- Furúnculos recorrentes em região anogenital podem ser causados por bactérias anaeróbias.

Dados

- Atenção para furunculose recorrente. O maior fator de risco é a colonização das narinas anteriores pelo S. aureus.

Tratamento

- Furunculose não complicada: compressas mornas e sintomáticos para dor é o suficiente.
- Furúnculos grandes ou complicados (ex: cercados com halo de celulite > 3cm), carbúnculos e lesões em face: drenagem + ATB oral com cobertura para S. aureus (cefalexina, clindamicina, dicloxacilina) é comumente indicado e mantido até que não haja mais evidência de inflamação local.
- ATB sistêmico se: furúnculos ao redor do nariz, dentro das narinas e no canal auditivo externo; lesões grandes e recorrentes; lesões com celulite ao redor; lesões não responsivas aos cuidados locais.
- Furunculose recorrente: mupirocina intranasal ou pomada de bacitracina durante os primeiros 5 dias a cada mês reduz a recorrência. Alguns artigos indicam o uso de ácido fusídico 2x ao dia por 28 dias, enquanto outros provam eficácia com uso em 5 dias. Lavagem e troca diária de roupas e roupas de cama, bem como troca diária de curativos são importantes.

Erisipela

Descrição

- **VARIANTE MAIS SUPERFICIAL DA CELULITE**. Infecção da derme com significativo envolvimento linfático, caracterizada pelo início abrupto de edema, eritema e calor.
- **MARGENS BEM DEFINIDAS, APARÊNCIA BRILHOSA E DOR INTENSA.** Bolhas superficiais flácidas podem aparecer no segundo ou terceiro dia de doença.

Agente

- **S. PYOGENES** e, ocasionalmente, pelos estreptococos dos grupos B, C e D.

Dados

- Geralmente em MMII e face, mas qualquer região com deficiência de drenagem linfática está predisposta a desenvolver erisipela.
- Geralmente há **PORTA DE ENTRADA** para os microorganismos.
- Mais comum em idosos, debilitados e naqueles com linfedema ou úlcera crônica.
- Período de incubação de 2-5 dias e depois início abrupto de febre alta e calafrios, tornando o paciente toxêmico.
- Aspecto em **"CASCA DE LARANJA"** da pele afetada.

Tratamento

- **PENICILINA /CEFTRIAXONE/CEFAZOLINA** 10-14 dias para casos graves.
- **PENICILINA PROCAÍNA/PENICILINA V/AMOXICILINA** para casos leves.
- **Erisipela de repetição:** profilaxia com **PENICILINA B 1.200.000 U IM A CADA 4 SEMANAS.**
- Se houver dúvida entre erisipela/celulite: acrescentar ATB para cobrir S. aureus (oxacilina/cefalosporina de 1ª geração).

Celulite

Descrição

- Infecção de **DERME PROFUNDA E SUBCUTÂNEO.**
- **ERITEMA MAIS CLARO (ROSA) E MARGENS MAL DEFINIDAS.**
- Em infecções severas pode haver vesículas, bolhas, pústulas ou necrose tecidual.

Agente

-**S. PYOGENES OU S, AUREUS.**

- Outras: S. agalactiae (idosos, DM, DAP), Haemofilos (celulite orbitária, OMA), Pasteurella (mordedura), Pseudomonas (após trauma penetrante), etc.

Dados

- Pródromo de febre, calafrio, mal-estar e, posteriormente, sintomas locais de dor, eritema, edema e calor.
- Geralmente com **PORTA DE ENTRADA**, mas também pode haver **DISSEMINAÇÃO POR BACTEREMIA** sustentada (ex: endocardite) ou por **CONTIGUIDADE** (ex: osteomielite).
- Complicações são raras, mas podem incluir glomerulonefrite aguda, linfadenite e endocardite bacteriana subaguda. Danos aos vasos linfáticos podem levar à celulite de repetição.

Tratamento

- **OXACILINA/CEFAZOLINA/NAFCILINA** para casos graves.
- **CEFALEXINA/CEFADROXIL/ERITROMICINA/CLINDAMICINA/ DICLOXACILINA** para leves/moderados.
- Dúvida sobre o agente etiológico: associação (ex: oxa + penicilina G cristalina).
- **Se S. aureus MRSA:** bactrim, clindamicina, tetraciclinas (doxi ou minociclina) e linezolida são opções via oral. **BACTRIM É A MAIS UTILIZADA NO NOSSO MEIO PARA ESSE FIM.**

Erisipela x Celulite

	ERISIPELA	CELULITE
Profundidade	Superficial	Subcutâneo
Coloração	Vermelhidão	Rósea
Bordas	Bem definidas	Imprecisas
Sensibilidade	Dor intensa	Dor
Ag. Etiológico	S. pyogenes	S. aureus ou pyogenes
Tto (10-14 d)	Penicilina	Cefalosporina 1ª/oxacilina

Observações...

- Pele em casca de laranja: pode ser característico de erisipela
- A erisipela gosta de surgir em locais de insuficiência de drenagem linfática e insuficiência venosa crônica.

Fasciíte Necrosante

Descrição

- **INFECÇÃO PROFUNDA DO TECIDO SUBCUTÂNEO, QUE INVADE A FÁSCIA E O TECIDO GORDUROSO**, mas pode eventualmente poupar a pele em si.
- Em **24 HORAS APARECEM EDEMA, CALOR, ERITEMA E DOR** que espalham-se rapidamente a partir do foco inicial, normalmente localizado em **MEMBRO INFERIOR.**
- Durante as próximas 24-48 horas, ocorre escurecimento do eritema, **PASSANDO DO VERMELHO PARA O ROXO E O AZUL, COM BOLHAS HEMORRÁGICAS OU VIOLÁCEAS**.
- No 4º ou 5º dia, as regiões arroxeadas tornam-se nitidamente **GANGRENOSAS.** São áreas que posteriormente ficarão anestésicas, já que os nervos cutâneos são destruídos,
- Entre o 7º e 10º dia, acontece uma demarcação das áreas lesadas e o paciente fica **TOXÊMICO, PROSTRADO E COM RNC**.

Agente

- Existem diversos microorganismos associados, incluindo bactérias aeróbias e anaeróbias, como o **CLOSTRIDIUM PERFRINGENS.**

Dados

-Existem algumas diferenças quanto ao agente:

- ✓ **Associação de aeróbios e anaeróbios:** a infecção geralmente começa após uma cirurgia ou trauma em que houve quebra da barreira mucosa, como a do TGI ou TGU. A porta de entrada pode ser um CA, divertículo, hemorroida, fissura anal. Outros fatores de risco incluem DAP, DM, cirurgia e lesão abdominal penetrante. Progressão lenta e não envolve fáscia profunda e nem tecido muscular.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

✓ **Strepto Pyogenes:** ocorre em indivíduos idosos, normalmente sem problemas prévios de saúde. Muitas vezes inicia-se em um local de trauma leve ou inaparente e é provável que ocorra após uma bacteremia transitória. Em 72 horas, estabelece-se área necrótica, irregular, circundada por eritema e edema, podendo surgir lesões a distância em virtude da bacteremia. Em outras situações, o pyogenes pode atingir a fáscia profunda através de uma infecção cutânea ou traumatismo penetrante. A toxicidade grave e a disfunção renal podem preceder ou acompanhar o choque. Na presença de miosite associada, os níveis de CK ficam elevados. Quando este é o agente etiológico, não encontramos gás no subcutâneo.

✓ **Mionecrose clostridial:** apresenta evolução rápida e dor intensa, febre, taquicardia e choque não responsivo. O quadro é "dramático". Além das lesões cutâneas comuns a essas infecções, aqui a presença de crepitação e odor característico pela produção de gás é marcante, É comum uma grande quantidade de pús drenar pela ferida localizada previamente no sítio da infecção.

Tratamento

- **DEBRIDAMENTO CIRÚRGICO EXTENSO COM FASCIOTOMIA** é a base do tratamento efetivo! **EXPLORAÇÃO CIRURGICA IMEDIATA É REGRA!** O tecido necrótico deve ser completamente removido, seguido de Gram e cultura do material.
- **TERAPIA ANTIMICROBIANA** inicial deve ter **AMPLO ESPECTRO DE COBERTURA** para bacilos gram-negativos, estafilococos, estreptococos e anaeróbios (ex: PIPE-TAZO). Em paciente SÉPTICOS, acrescentar CIPROFLOXACINA.
- Após a cura, normalmente é necessária a cirurgia reparadora com enxertos ou retalhos.

FN por estrepto grupo A	**CLINDAMICINA IV + PENICILINA G IV OU CEFALOSOPORINA 1ª/2ª**
FN por aeróbios + anaeróbios	**AMPICILINA IV + CLINDAMICINA IV + CIPROFLOXACINO IV**
Gangrena gasosa	**CLINDAMICINA IV + PENICILINA G IV OU CEFOXITINA IV**

TIPOS DE INFECÇÃO NECROTIZANTE DOS TECIDOS MOLES			
	Fatores Predisponentes	**Micro Biologia**	**Caracterist. Clínicas**
FN tipo I (polimicrobiana)	Cirurgia, trauma, diabetes	Anaeróbios, gram-negativos e bacilos aeróbicos	Necrose de gordura e da fáscia superficial; pode haver gás
FN tipo II (strepto do grupo A)	Cirurgia, trauma menor, varicela	S. pyogenes	Necrose simultânea de múltiplas camadas de tecido. Não há gás. Presença de choque e IRA
Mionecrose Clostridial (Gangrena Gasosa)	Trauma, cirurgia espontânea (pacientes com neoplasia)	Espécies de Clostridium, principalmente perfringens	Mionecrose e formação de gás proeminente

7. ABSCESSO HEPÁTICO PIOGÊNICO

Causas

- Colangite, colecistite, embolia séptica pela veia cava, bacteremias, infecção por contiguidade (abscesso perinéfrico, subfrênico, diverticulite, Crohn, etc), trauma, criptogênica...

"PRINCIPALMENTE INFECÇÃO NA VIA BILIAR!"

Agentes

- Polimicrobiana, mas com destaque para E. coli + Klebsiella pneumoniae
- Se via hematogênica: S. aureus (+ comum como agente isolado)
- Em via biliar, pensar sempre em E.coli e enterococo.
- Se Klebsiella, uma complicação rara é a endoftalmite.

Patologia:

- A grande maioria dos abscessos piogênicos hepáticos acomete o lobo direito (75%). O restante ocorre no lobo esquerdo (20%) e caudado (5%).
- Cerca de metade dos abscessos são únicos.

Clínica

- **FEBRE (!) INSIDIOSA + DOR EM HD + ICTERÍCIA + HEPATOMEGALIA**
- Leucocitose, anemia normo-normo, ↑VHS
- ↑Transaminases, **↑FA** (achado + específico)
- **HIPOALBUMINEMIA** (33%)

Obs: abscesso amebiano não tem padrão colestático!

Diagnóstico

"Agulhar o fígado é sempre a última opção!"

- **CLÍNICA + IMAGEM** (RNM > TC com contraste > USG)
- RX de tórax: elevação de hemicúpula diafragmática direita ou derrame pleural/atelectasia do lobo pulmonar inferior ipsilateral.
- Pode ser uma causa de febre de origem obscura!
- **IMPORTANTE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM A COLANGITE**! Geralmente o que diferencia é o exame de imagem, mas na colangite o paciente fica mais séptico e mais ictérico.

	AMEBIANO	**PIOGÊNICO**
Idade	20-40	> 5-
Homem x Mulher	> 10:1	1-1,5:1
Único x Múltiplo	Único 80%	Único 50%
Localização	A direita	A direita
Epidemiologia (ex: viagem)	Sim	Não
Diabetes	Incomum (~ 2%)	Comum (~ 27%)
Icterícia	Raro	Pode 20%
Aumento Bilirrubinas	Incomum	Comum
Evolução bacteremia e sepse	Raro	Mais comum
Hemocultura positiva	Não	Comum
Marcador sorológico para amebíase	Sim	Não

Tratamento

- **DRENAGEM** (percutânea guiada por exame de imagem)

"A drenagem com cateter é um processo contínuo e o mesmo deve ser removido quando a drenagem for mínima, o que geralmente ocorre em até 7 dias. A PUNÇÃO COM AGULHA também pode ser utilizada com sucesso, mas a taxa de sucesso nesses casos só é maior nos abscessos < 5cm e são necessárias múltiplas punções."

- **BETALACTÂMICO COM INIBIDOR DA BETALACTAMASE** (ampi-sulba, pipe-tazo, ticarciclina,clav), **IMIPENEM, MEROPENEM OU CEFALOSPORINA DE 3ª OU QUINOLONA + METRONIDAZOL** por **4-6 SEMANAS,** sendo as primeiras semanas por via EV.

Obs: não se faz drenagem do abscesso amebiano!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quando optar por abordagem cirúrgica?

- Quando todos os demais tratamentos forem insatisfatórios;
- Quando há complicação direta da drenagem ou punção (ex: hemoperitônio, extravasamento de pús para a cavidade);
- Fatores que predizem a necessidade de cirurgia: múltiplos abscessos, conteúdo viscoso (geralmente obstrui cateter), ausência de resposta clínica após 4-7 dias de drenagem.
- É claro que se a origem do abscesso for uma patologia da via biliar que requeira cirurgia, o abscesso também pode (e deve) ser drenado no mesmo tempo cirúrgico.
- A cirurgia pode ser feita por laparotomia ou laparoscopia. Um dreno é geralmente deixado no sítio do abscesso.

E a hepatectomia?

- Restrita somente aos casos em que há franca destruição do parênquima hepático, hepatolitíase, estenose biliar intra-hepática ou quando a origem do abscesso é uma neoplasia hepática infectada.

8. OSTEOMIELITE

Classificação

→ **Hematogênica** (20%)

- Agente mais comum: **S. AUREUS**
- **Se falcêmico: SALMONELA**
- **COLUNA VERTEBRAL É A MAIS AFETADA** ("espondilodiscite")
- Em menos de metade dos casos se acha o foco primário: a maioria constitui trato urinário, pele e subcutâneo, inserção de cateteres e endocárdio.
- Complicação possível: abscesso epidural.
- **Criança** → o osso da criança, por estar em crescimento, é mais vascularizado → principalmente os ossos longos (metástase = porção mais vascularizada) → **QUADRO INFLAMATÓRIO AGUDO**

Obs: importante diagnóstico diferencial com LLA na infância

- **Adultos** → acomete principalmente coluna lombar → **QUADRO INFLAMATÓRIO SUBGAGUDO**

Obs: importante **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM TB DE COLUNA** (mal de Pott = acometimento principalmente de coluna **TORÁCICA**)

→ **Secundária a infecção contígua** (80%)

- Agente mais comum: **S. AUREUS**
- Mais comum é S. aureus, mas os gram-negativos, anaeróbios e infecções polimicrobianas têm ganhado importância (ex: pé diabético).
- Quadro mais **CRÔNICO/ARRASTADO**
- Se lesão **p**enetrante no **p**é: pensar em **p**seudomonas

Diagnóstico

- RX simples → só altera depois de 10 dias (reações do periósteo começam a ficar visíveis) e lesões líticas só após 2-6 semanas
- **RNM** → maior acurácia (melhor que TC)
- Cintilografia → se presença de prótese (C.I da RNM)
- Hemocultura (positivas em 25% dos casos)
- **PCR, VHS** (altíssima sensibilidade! Se normais, praticamente excluem o diagnóstico).
- Swab de úlcera ou fístula: não! As amostras para cultura aeróbica e anaeróbica devem ser obtidas através de aspiração percutânea com agulha, biópsia percutânea ou biópsia intra-operatória durante procedimento cirúrgico. Nos casos agudos, quando a hemocultura for negativa, pode também ser necessária a obtenção do material ósseo para cultura.
- Teste de sondagem óssea (probe to bone): é positivo quando um estilete estéril alcança uma superfície óssea a partir de uma ferida infectada. Especificidade de 85%.

Tratamento

- **OXACILINA OU CEFAZOLINA OU VANCOMICINA**
- **Se falcêmico: CEFTRIAXONE** (cobrir salmonela)
- **Se pé diabético:** cobrir **ANAERÓBIO.**
- **Quanto tempo? 4-6 SEMANAS. Se vertebral: 6-8 semanas**
- Tratamento eficaz: melhora clínica no 3º dia, redução do PCR no 7º dia e redução do VHS no 14º dia.

9. FEBRE DE ORIGEM OBSCURA

Definição

- Febre > 38,3ºC (duas ocasiões) ≥ 3 semanas +
- Ausência de imunocomprometimento +
- Diagnóstico incerto após pelo menos 1 semana de investigação

Causas

- Neoplasias (ex: tumor de cólon direito)
- Infecções (ex: TB extrapulmonar, abscessos...)
- Doenças inflamatórias não infecciosas (ex: LES, Sjogren...)
- Se idoso: arterite temporal
- Se por medicamentos: fenitoína/vancomicina

Obs: fenitoína → tem efeitos colaterais que imitam doenças = LES, Steven-Johnson, mononucleose...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE

Principais Agentes

→ S. pneumoniae = típico
→ Mycoplasma = atípico
→ Chlamydophila = atípico
→ Vírus = atípico

> ***E o RX?***
> ***Típicos:*** *broncopneumonia > lobar*
> ***Atípicos:*** *intersticial > broncopneumonia*

NÃO CONFUNDA!

- Principal causa de pneumonia lobar: **PNEUMOCOCO!**
- Principal tipo das pneumonias em geral: **BRONCOPNEUMONIA!**
- Principal tipo das pneumonias pneumocócicas: **BRONCOPNEUMONIA!**

IMPORTANTE!

- 18% das PAC podem ser causados por vírus!
- 10-15% das PAC podem ser polimicrobianas (geralmente tipíco + atípico)

Em casos graves, também pensar em...

→ Klebsiella = típico
→ Legionella = atípico
→ H. influenzae = típico
→ S. aureus = típico

Principais características dos atípicos...

- Não detecta no gram e não cresce em cultura comum
- Não responde aos betalactâmicos (penicilina, cefalosporinas)

Fatores de Risco

- Idade avançada, tabagismo, DPOC, alcoolismo, DM, ICC, DRC, infecções virais (principalmente influenza), RNC, doença cerebrovascular. São fatores relacionados a perda dos mecanismos de defesa, como tosse, reflexos glóticos, etc. Em idosos, DPOC, alcoolismo e DM, há aumento da colonização faríngea e brônquica por gram-negativos.

Manifestações

- **Apresentação Típica: FEBRE ALTA COM CALAFRIOS, TOSSE COM EXPECTORAÇÃO PURULENTA SOPRO TUBÁRIO, AUMENTO DO FTV, PECTORILÓQUIA, BRONCOFONIA** → agentes TÍPICOS (+ legionela).
- **Apresentação Atípica: FEBRE NÃO TÃO ALTA, TOSSE SECA OU SEM EXPECTORAÇÃO (PARECE GRIPE)** → agentes ATÍPICOS.

Obs: no DERRAME PLEURAL, há abolição do MV e FTV, submacicez e egofonia.

Obs: quanto mais idoso e mais imunodeprimido for o paciente, menos sinais clássicos podemos ter! É possível que haja somente desorientação, prostração e taquidispneia, por exemplo. Fique atento!

Diagnóstico

- **CLÍNICA + INFILTRADO PULMONAR NO RX!**
- **Exames para detecção do agente:**
  - ✓ **Escarro: deve ser solicitado para TODOS os pacientes com pneumonia comunitária e indicação de internação hospitalar.** Um escarro confiável (via aérea inferior) é aquele que tem > 25 neutrófilos polimorfonucleares e < 10 células epiteliais por campo. Sempre pedir GRAM e CULTURA.
  - ✓ **Hemoculturas: baixa taxa de positividade** (5-14%). Devido a **baixa sensibilidade,** o Harrison deixa de recomendar a hemocultura de rotina para todos os pacientes internados, reservando-a para os **neutropênicos, asplênicos, com deficiência de complemento, DRC ou casos de PAC grave.**
  - ✓ **Teste do antígeno urinário pneumocócico:** sensibilidade de 50-80% e especificidade de 90%.
  - ✓ **Teste do antígeno urinário da legionella:** sensibilidade de 70-90% e especificidade de 99%. Pode positivar de 1-3 dias após o início da doença clínica e se mantem positivo mesmo na vigência de ATB e depois de semanas de infecção. Recomendado nos casos de **PAC grave e/ou refratária.**
  - ✓ **PCR de material coletado por swab nasofaríngeo:** utilizado principalmente para o diagnóstico de **infecções virais**, mas também pode ser empregado para detectar infecções por legionella, mycoplasma, chlamydia e micobactérias.
  - ✓ **Sorologia:** pouco útil na prática.
  - ✓ **Procalcitonina e PCR: IMPORTANTES!** São marcadores inflamatórios que se elevam **PRINCIPALMENTE NAS INFECÇÕES BACTERIANAS.** A PCR pode ser usada para indicar falência de tratamento ou piora da pneumonia, enquanto a PCT pode ajudar a diferenciar infecções bacterianas de virais, além de determinar a **necessidade de ATB E AJUDAR NA DECISÃO DE SUSPENDÊ-LO.**
  - ✓ **Broncofibroscopia:** indicada nos casos de **pneumonia não responsiva aos ATB e em imunodeprimidos**. Nos casos de PAC grave com indicação de UTI, a indicação é relativa. O material do lavado broncoalveolar (LBA) deve ser enviado para cultura, bacteriscopia pelo gram, BAAR, cultura para BK e fungos, etc.

PNEUMONIA LOBAR	É quase sempre causada pelo **PNEUMOCOCO**, mas eventualmente pode surgir em pneumonia **ESTAFILOCÓCICA ou por GRAM-NEGATIVOS**
PNEUMONIA DO LOBO PESADO (tipo especial de pneumonia lobar, onde o comprometimento do lobo superior provoca abaulamento da cissura)	Causada pela **KLEBSIELLA PNEUMONIAE** (pneumonia de Friedlander), geralmente em **ALCOÓLATRAS e DIABÉTICOS**
PNEUMATOCELES (são cistos com paredes finas, decorrentes da passagem de ar para o interstício subpleural através de pequenas roturas bronquiolares. Não exigem drenagem, pois regridem com a antibioticoterapia)	Comum na pneumonia por **STAPHYLOCOCCUS AUREUS**. Pode aparecer também em infecções por **KLEBSIELLA PNEUMONIAE, H. INFLUENZAE, PNEUMOCO e PNEUMOCYSTIS** (raro)
PNEUMONIA REDONDA (se manifesta no RX como uma condensação de formato arredondado, chamada de pseudotumor)	É mais típica em **CRIANÇAS**, causada quase sempre pelo **PNEUMOCOCO.**
NECROSE PARENQUIMATOSA COM FORMAÇÃO DE CAVITAÇÕES	Ocorre mais nas pneumonias por anaeróbios (aspirativa), **KLEBSIELLA PNEUMONIAE, STAPHYLOCOCCUS AUREUS e PNEUMOCOCO TIPO 3 (raro)**. Infecções por **PS**EUDOMONAS também podem cavitar. Quando as lesões cavitárias são pequenas (< 2 cm), usamos a denominação de **PNEUMONIA NECROSANTE**, e quando a lesão é grande (> 2cm), contendo nível hidroaéreo, chamamos de **ABSCESSO PULMONAR.** Na verdade, as duas entidades são evoluções do mesmo processo.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

DERRAME PLEURAL	A incidência de derrame pleural associado à pneumonia bacteriana varia de acordo com o agente etiológico, desde 25-50% para o **PNEUMOCOCO**, e até 55-95% para o **S. PYOGENES.** Quando alguma bactéria é isolada do líquido pleural, deve ser considerado o próprio agente etiológico da pneumonia, pois a pleura é caracteristicamente um compartimento estéril. Vale ressaltar que o isolamento desta bactéria define um derrame parapneumônico complicado. O DP é complicado ou empiematoso em 1-5% da pneumonia pneumocócica, versus 90% na pneumonia aspirativa por aneróbios.

Abordagem

1º passo: internar?

→ Alternativas: escore PORT, escore CURB-65, IDSA/ATS

ESCORE PSI/PORT

Quadro 1. Escore de pontos utilizado no *Pneumonia Severity Index* (índice de gravidade da pneumonia).

Fatores demográficos	Escore	Achados laboratoriais e radiológicos	Escore
Idade, anos		pH < 7,35	+30
Homens	n	Ureia > 65 mg/l	+20
Mulheres	n – 10	Sódio < 130 mEq/l	+20
Procedência de asilos	+10	Glicose > 250 mg/l	+10
		Hematócrito < 30%	+10
		PO_2 < 60 mmHg	+10
		Derrame pleural	+10
Comorbidades		**Exame físico**	
Neoplasia	+30	Alteração do estado mental	+20
Doença hepática	+20	FR > 30 ciclos/min	+20
ICC	+10	PAS < 90 mmHg	+20
Doença cerebrovascular	+10	Temperatura < 35° ou > 40°C	+15
Doença renal	+10	FC ≥ 125 bpm	+10

Adaptado de Corrêa et al.[5]; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; e PAS: pressão arterial sistólica.

Tabela 6. Mortalidade nas diferentes classes do escore PSI e proposta de local de tratamento

Classe	Mortalidade	Local de tratamento
I	0,1-0,4	Ambulatorial
II	0,6-0,7	Ambulatorial
III	0,9-2,8	Observação
IV	8,5-9,3	Hospitalar
V	27,0-31,1	Hospitalar

- Classe I e II: tratamento ambulatorial
- Classe III: avaliar individualmente
- Classe IV e V: internar (se V, UTI)

CURB-65

- C: confusão mental
- U: ureia ≥ 43 (50 no Brasil)
- R: FR ≥ 30
- B: "baixa PA" (PAS < 90 ou PAD ≤ 60)
- 65: ≥ 65 anos

0 ou 1 → *AMBULA*
2 → *INTERN/INDIVIDUAL*
3 → *UTI (Harrison/ATS)*

Obs: sempre usar o JULGAMENTO CLÍNICO associado!

Obs: para o Harrison, pacientes com escore 1 ou 2 devem ser internados, a não ser que um dos pontos seja a idade. Sugere também que 3 pontos já deve ir para UTI. Além disso, considera o ponto de corte da PAs menor OU IGUAL a 90.

Obs: para avaliação beira-leito, podemos utilizar o CRB-65 (sai a ureia). Nesses casos, 1 ponto já é suficiente para internação.

IDSA/ATS

→ **UTI se 1 maior ou 3 menores**

- Maiores: choque séptico, ventilação mecânica invasiva
- Menores: CURB (critérios citados acima), infiltrado multilobar, PaO_2/FiO_2 < 250, ↓leucócitos, ↓plaquetas, ↓temperatura, necessidade de VNI

Obs: se internar, tem que buscar o agente (pelo menos 1 exame com cultura do escarro – gram e cultura).

2º passo: escolher o ATB

→ **Grupo 1: paciente hígido "1 droga"** → **AMBULATÓRIO** **5-7 DIAS**

- Pensar em pneumococo e mycoplasma
- Usar **MACROLÍDEO OU DOXICICLINA OU AMOXICILINA** (Brasil)

Obs: a azitromicina é mais efetiva in vitro contra a maioria das cepas de haemophilos do que a claritromicina e, por isso, deve ser preferida nos pacientes com DPOC.

Obs: no caso de PNM atípica, evitar amoxicilina, pois não cobre bem o mycoplasma.

→ **Grupo 2: comorbidades* ou ATB < 3m ou internado. "1 ou 2 drogas"** → **ENFERMARIA** **7-10 DIAS** (*) doenças crônicas de coração, pulmão, fígado e rim, diabetes, alcoolismo, neoplasias, asplenia, imunodepressão.

- Pensar em pneumococo resistente, mycoplasma e h. influenzae
- Usar **QUINOLONA RESPIRATÓRIA** (levo 750/moxi/gemi) **OU MACROLÍDEO + BETALACTÂMICO** (amoxicilina em dose dobrada [1g 8/8] ou amox-clav ou cefalosporina de 2ª/3ª)
- Se estiver pensando em h. influenzae (DPOC), usar amox-clav
- Se internado, optar por cefalosporina de 3ª

→ **Grupo 3: UTI. "2 drogas"** → **UTI** **7-10 DIAS**

- Paciente grave → "Não pode errar!"
- Usar **QUINOLONA RESPIRATÓRIA + BETALACTÂMICO** (cefalosporina 3ª) **OU MACROLÍDEO + BETALACTÂMICO** (cefalosporina 3ª)
- Se alérgico a penicilina: aztreonam + quinolona respiratória
- Pensando em pseudomonas: tazo, cefepime, imi/meropenem + cipro/levo ou amigoglicosídeo e quinolona respiratória ou aminoglicosídeo e azitromicina.
- Pensando em S. aureus MRSA: adicionar vanco ou linezolida.

Tempo de tratamento?

- Para **suspender o ATB**, o paciente **DEVE ESTAR AFEBRIL POR NO MÍNIMO 3 DIAS.**
- A pneumonia por **MICOPLASMA OU CLAMÍDIA DEVE SER TRATADA POR 2 SEMANAS.**
- As PAC graves ou causadas por **S. AUREUS, KLEBSIELLA E ANAERÓBIOS DEVEM SER TRATADAS POR 3 SEMANAS OU MAIS.**

Dúvidas comuns:

- Estou tratamento com betalactâmico + macrolídeo e na minha cultura cresce pneumococo sensível. Nesse caso, devemos lembrar que em 10-15% dos casos ocorre COINFECÇÃO com germes atípicos que NÃO APARECEM NA CULTURA. Neste caso, é facultativa a suspensão da segunda droga.
- **A RESOLUÇÃO RADIOLÓGICA COSTUMA DEMORAR!** Não deve ser usada como critério de alta ou suspensão de ATB. Mesmo assim, devemos **REPETI-LA 4-8 SEMANAS APÓS O INÍCIO DOS SINTOMAS EM FUMANTES > 50 ANOS, PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS OU ACHADOS ANORMAIS NO EXAME FÍSICO**. Se os achados radiológicos persistirem nesse prazo, considerar TC.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

O que justifica uma pneumonia de resolução lenta ou não responsiva?

- A bactéria é resistente ao esquema utilizado;
- Existe coleção purulenta (empiema, abscesso) ou pneumonia obstrutiva;
- Trata-se de um germe não coberto: BK, Pneumocistis jiroveci, fungo, nocardia, etc.
- Febre do antibiótico;
- O infiltrado não é infeccioso: neoplasia, TEP, vasculite, colagenosa, pneumonia eosinofílica, etc.

O que fazer nestes casos?

- Solicitar broncofibroscopia com coleta de material (LBA ou ECP) para cultura, BAAR, coloração para P. jiroveci e fungos, anti-HIV, e, nos casos duvidosos, biópsia transbrônquica.

Considerações importantes:

- Várias cepas de pneumococo atualmente têm revelado resistência de grau intermediário ou alto a penicilina G e o pneumococo resistente a penicilina possui resistência cruzada com cefalosporinas, macrolídeos e tetraciclinas.
- Mesmo assim, doses altas de penicilinas ou cefalosporinas são eficazes contra o pneumococo com resistência intermediária, e até mesmo contra o pneumococo de alta resistência.
  - ✓ Oxacilina tem menor eficácia contra o pneumococo;
  - ✓ Todos os pneumococos são sensíveis a vanco e a teico;
  - ✓ As cefalosporinas mais ativas contra o pneumococo são cefuroxime (2ª), ceftriaxone e cefotaxima (3ª).
  - ✓ O ceftazidime (4ª) tem eficácia limitada contra o pneumococo.
- O pneumococo também é sensível aos macrolídeos , tetraciclinas, SMZ-TMP e fluoroquinolonas de nova geração. A resistência a estas drogas ocorre em 15-20% das cepas; neste caso, a resistência é completa, e não parcial, como se dá com as penicilinas.
- As fluoroquinolonas de nova geração são extremamente eficazes, mas no último documento brasileiro sugere-se EVITAR seu uso devido efeitos colaterais graves, como ANEURISMA e DISSECÇÃO DE AORTA. Tais medicações deveriam ser reservadas para pacientes com fatores de risco, doença mais grave ou quando não houver outra opção de tratamento.
- Ciprofloxacino é ineficaz contra o pneumococo.

Fatores de Risco para Pneumococo Resistente:

- ✓ Idade > 65 anos
- ✓ Uso de betalactâmico nos últimos 3 meses
- ✓ Alcoolismo
- ✓ Comorbidades (ICC, DPOC, IRC, DM)
- ✓ Doença imunossupressora
- ✓ Asplenia
- ✓ Neoplasia
- ✓ Exposição a crianças em creches
- ✓ Hospitalização recente

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A AGENTES ETIOLÓGICOS ESPECÍFICOS EM PAC	
FATORES DE RISCO	**AGENTE ETIOLÓGICO**
Alcoolismo	Pneumococo, anaeróbios, Klebsiella, Acinetobacter, M. Tuberculosis
DPOC ou Tabagismo	H. Influenzae, Pseudomonas, Legionella, Pneumococo, M. Catarrhalis, C. pneumoniae
Pneumopatia estrutural (ex: bronquiectasias)	Pseudomonas, Burkholderia cepacia, S. Aureus
Aspiração (AVE prévio, distúrbios de deglutição, RNC, etc)	Gram-negativos entéricos, anaeróbios
Abscesso pulmonar	S. Aureus (MRSA), anaeróbios, pneumonia fúngica, M. tuberculosis, micobactérias atípicas
Exposição a fezes de pássaros ou morcegos	Histoplasma capsulatum
Exposição a pássaros	Chlamydophila psittaci
Exposição a animais de fazenda (ovelhas, cabras, etc)	Coxiella burnetti
Exposição a coelhos	Francisella tularensis
HIV (fase inicial)	Pneumococo, H. influenzae, M. tuberculosis
HIV (fase tardia)	Mesmos da fase inicial + Pneumocystis jiroveci, Cryptococcus, Histoplasma, Aspergillus, micobactérias atípias, H. influenzae, Pseudomonas
Viagens a hóteis e cruzeiros, exposição a água contaminada em sistemas de calefação e ar condicionado	Legionella
Surtos de influenzae na comunidade	Influenza, Pneumococo, S. aureus
Uso de drogas injetáveis	S. aureus, anaeróbios, M. tuberculosis, Pneumococo
Obstrução endobrônquica	Anaeróbios, Pneumococo, H. influenzae, S. aureus
Tosse intensa por mais de 2 semanas, com vômitos	Bordetella pertussis

2. COMPLICAÇÕES E PARTICULARIDADES

Derrame Pleural

Puncionável? (1) PA > 5cm (2) Lawrell > 1cm (3) > 20% hemitórax

Principal causa? IVE!

Se Lawrell não correr? USG! **Se septado?** Pleuroscopia!

Se empiema? DRENAGEM + mantém ATB!

Se derrame parapneumônico simples (exsudato): SÓ MANTÉM O ATB!

Quando retirar o dreno? (1) melhora clínica e laboratorial (2) drenagem < 50ml/dia (3) reexpansão completa da cavidade

Se não melhorar nem com a drenagem? Deve ser septado... **Conduta?** Pleuroscopia (diagnóstica e terapêutica)

Além dos critérios de Light, constituem outros achados que também falam a favor de EXSUDATO:

- Proteína no líquido pleural > 2,9
- Colesterol no líquido pleural > 45
- Proteína (sangue - pleural) < 3,1 (critério útil para dúvida diagnóstica, como em casos de clínica de transudato + critérios de Light de exsudato).
- Albumina (sangue - pleural) < 1,2

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Pneumonia Necrosante/Abscesso Pulmonar

Conceitos

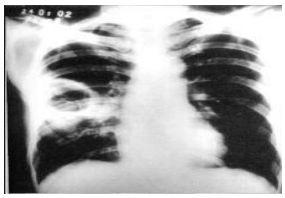
- Corresponde a presença de **CAVITAÇÕES < 2cm** ou de **ABSCESSO PULMONAR** (cavitações > 2cm com nível hidroaéreo).
- É evolução comum nos casos de **S. AUREUS, GRAM-NEGATIVOS e ANAERÓBIOS.**
- A formação de **BRONQUIECTASIAS** pode ocorrer como complicação tardia.
- A maioria dos abscessos pulmonares (80%) são considerados **PRIMÁRIOS**, o que significa que são decorrentes da **ASPIRAÇÃO** do patógeno, sem a presença de qualquer pneumopatia estrutural ou imunodepressão.
- Fatores de risco a broncoaspiração: alteração do estado mental, alcoolismo, drogas convulsões, disfunção bulbar, doença neuromuscular, etc.
- Cerca de 20% dos outros abscessos são **SECUNDÁRIOS,** isto é, associados a **CONDIÇÕES PREDISPONENTES**, que podem ser locais (tumor ou corpo estranho endobrônquico, por exemplo) ou sistêmicas (HIV, imunodepressão, etc). Aqui a mortalidade é mais alta. Outra causa importante é a **EMBOLIA SÉPTICA** (associada a endocardite tricúspide, por exemplo).

Clínica

- Evolução **INDOLENTE**, com febre baixa, sudorese noturna, fadiga e tosse produtiva (geralmente fétida). Quando o agente é o S. aureus, a evolução costuma ser mais aguda.

Diagnóstico

- **Exame de imagem simples** (RX ou TC).
- O diagnóstico bacteriológico é difícil, já que os principais agentes etiológicos geralmente não crescem na cultura do escarro.
- Exames mais invasivos, como broncoscopia com LBA raramente são utilizados.



Tratamento

- **CLINDAMICINA!** Outra opção é amox-clav. O tempo de duração é controverso, mas varia de **6 SEMANAS OU ATÉ O TEMPO DE INVOLUÇÃO DO ABSCESSO AO RX**, o que pode chegar a 14 semanas. O metronidazol isolado não é adequado, pois cobre os anaeróbios, mas não os estreptococos microaerófilos da cavidade oral.
- Os abscessos secundários devem ser tratados de acordo com os fatores de risco e levando em conta os patógenos causadores – caso sejam isolados.
- Se persistência de febre após 5-7 dias de ATB, levantar a hipótese de obstrução, empiema associado ou resistência ao ATB. Nesses casos, é interessante a realização de TC e/ou broncoscopia, caso não tenham sido realizadas.

Indicações Cirúrgicas

- O procedimento é a **LOBECTOMIA** ou a **DRENAGEM PERCUTÂNEA GUIADA** (que embora menos invasiva, gera risco de empiema, pneumotórax e hemotórax). As indicações são:
- **Ausência de resposta ao tratamento clínico**, que geralmente ocorre:
  - ✓ **Nos casos de obstrução brônquica;**
  - ✓ **Nas infecções por pseudômonas;**
  - ✓ **Nos abscessos > 6 cm.**
- **Suspeita de neoplasia;**
- **Suspeita de hemorragia.**

Particularidades dos Agentes Etiológicos

Streptococcus pneumoniae

- Diplococo gram positivo
- Mais comum sempre (exceto RN e DPOC)!
- Viu pneumonia LOBAR, é PNEUMOCO!
- Pode causar PNM redonda (ou pseudotumoral) e derrame pleural
- Também pode causar PNM necrosante (sorotipo 3) ou abscesso
- Principal causa de PNM pós-influenza
- Mecanismo de resistência: afinidade pela PBP
- Fases evolutivas da pneumonia pneumocócica: (1) congestão; (2) hepatização vermelha; (3) hepatização cinzenta; (4) resolução ou organização.
- Opções de tratamento: macrolídeo/doxiciclina/amoxicilina (Brasil)
- Se resistente: usar amoxicilina em dose dobrada, cefalosporina de 2ª (cefuroxima) e 3ª (ceftriaxone) ou quinolona respiratória (levo, moxi e gemifloxacina).

Mycoplasma pneumoniae ("michael plasma mordeu o hollyFRIOd")

- Germe atípico
- Faixa etária típica: 5-20 anos
- Síndrome gripal, arrastada
- Miringite bolhosa
- Pode haver derrame pleural em 5-20% dos casos
- Anemia hemolítica autoimune por IgM (crioaglutininas)
- Stevens-Johnson, Guillain-Barré, fenômeno de Raynaud
- Outras: miocardite, pericardite, ataxia cerebelar, mielite transversa, neuropatias periféricas, poliartrite.
- Diagnóstico: teste da fixação do complemento é o exame de escolha. ELISA e IFI também são opções;
- Opções de tratamento: macrolídeos/doxiciclina/quinolona respiratória

H. influenzae

- Cocobacilo gram negativo
- Paciente clássico: idosos, DPOC
- Supera o pneumococo quando a doença é DPOC
- Opções de tratamento: amox-clav/cefalosp 2ª, 3ª/quinolona respiratória

Moraxella Catarrhalis

- Diplococo gram-negativo
- Paciente clássico: DPOC
- Uso de corticoide por mais de 3 meses aumenta chance de contaminação por esse agente
- Quadro clínico e espectro antimicrobiano iguais do haemofilos.

Klebsiella ("kleber toledo bebum, diabético e pesado")

- Bacilo gram negativo
- Causa quadros graves
- Principais fatores de risco: etilistas e DM
- Pneumonia necrosante ou abscesso
- Pneumonia do "lobo pesado"
- Opções de tratamento: cefalosporina 3ª/quinolona respiratória

S. aureus

- Coco gram positivo (muito relacionado ao derrame pleural)
- PNM necrosante ou abscesso/pneumatoceles (desaparece sozinha se tratar a pneumonia/ñ é para furar = risco de piopneumotórax)
- Pneumonia pós-influenza (pós-quadro gripal → 2º mais comum)
- Também associado a fibrose cística, bronquiectasias, drogas IV
- Opções de tratamento: oxacilina ou vancomicina/linezolida (se MRSA).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

S. pyogenes

- Coco gram-positivo
- Causa incomum de pneumonia (1%) e mais frequente em crianças e adolescentes
- Pista para o diagnóstico: início do quadro com uma faringoamigdalite purulenta.
- Grande incidência de derrame parapneumônico (55-95% dos casos).
- Opções de tratamento: penicilina G cristalina

Legionella pneumophila ("legião de sintomas estranhos")

- Cocobacilo gram-negativo
- Atípico
- Ar condicionado, encanamentos
- Pneumonia grave/pode gerar hiponatremia por SIADH, sinal de Faget
- Manifestações TGI associadas: diarreia, dor abdominal, ↑TGO/TGP
- Teste do antígeno urinário (TAU) → "PNM diagnosticada pela urina"
- Também pode ser diagnosticada por anticorpo fluorescente direto no exame de escarro; cultura de escarro em meio próprio e sorologia.
- Opções de tratamento: macrolídeo/quinolona respiratória. Algumas referências indicam a associação de rifampcina, por ter excelente aç

Pseudomonas

- PNM grave associada a F. cística, bronquiectasia, IMUNOSSUPRESSÃO.
- Sensível a ceftazidime, cefepime, pipe-tazo, ticarcilina, moxfloxacin, levofloxacin, amicacina, carbapenêmicos. Atualmente, infezlimente, já há cepas sensíveis somente a poli-B.

ATENÇÃO! Doença estrutural pulmonar prévia = pensar em S. aureus ou Pseudomonas = diferenciar pelo estado de imunossupressão!

Anaeróbios (Peptoestreptococcus, Prevotella, Fusobacterium)

- MACROaspiração + etilista/neuropata + dentes em mau estado → evolui para pneumoNITE química em algumas horas (chamada de síndrome de MENDELSON) → evolui dias depois para pneumoNIA necrosante e polimicrobiana.

Obs: tem que ter dente! Em mau estado, mas tem que ter!

- Síndrome de Mendelson (pneumonite química): não tratar!
- Opções de tratamento para pneumonia: clindamicina ou amox-clav
- Locais característicos acometidos:
  -- Segmento posterior do lobo superior do pulmão DIREITO
  -- Segmento superior do lobo inferior do pulmão DIREITO

Obs 1: uso prolongado de metronidazol = neuropatia periférica

Obs 2: abscesso (> 2cm) e necrose (< 2cm)

Obs 3: se abscesso do lado ESQUERDO, pensar em S. AUREUS

ATENÇÃO!

A partir de agora, na **PNEUMONIA NOSOCOMIAL**, os gram-positivos deixam de ser os principais, e passa a dominar os **GRAM-NEGATIVOS!**

3. PNEUMONIA NOSOCOMIAL

PNEUMONIA DEPOIS DE 48 HORAS DE INTERNAÇÃO!

SE > 48H DE INTUBAÇÃO: PAVM (pensar principalmente em pseudomonas)

É A CAUSA MAIS COMUM DE ÓBITO POR INFECÇÃO HOSPITALAR!

Fatores de Risco:

- **Principal:** ventilação mecânica invasiva (aumenta chance 6-20x)
- **Associados ao paciente:** idade > 70 anos, RNC, desnutrição, macroaspiração, sinusite, doença neuromuscular, etc.
- **Associada a cuidados gerais:** posição supina a zero grau, cateter nasogástrico, dieta enteral, uso de antagonistas H2 ou antiácidos (aumentam pH gástrico e favorecem a colonização e proliferação de gram-negativos), sedativos em altas doses, monitor de PIC, etc.
- **Associadas ao ventilador:** tempo de permanência (mais importante), macronebulizador, permanência de água no circuito, troca do circuito com menos de 48 horas, etc.

"A ventilação mecânica quebra a barreia natural das VAS contra os patógenos, representada pelo sistema mucociliar. Além disso, ocorre colonização das VAI por gram-negativos entéricos e o balonete endotraqueal não garante uma vedação completa, de modo que as microaspirações de material contaminado da orofaringe continuam ocorrendo, principalmente da secreção que se acumula acima do balonete."

Obs: CASS → tipo de TOT com mecanismo para aspiração subglótica contínua que é eficaz para reduzir o risco de PAVM, Dispositivo pouco disponível no nosso meio.

Obs: a incidência de **PAVM** é maior nos **PRIMEIROS 5 DIAS!**

IMPORTANTE!

É importante EVITAR O USO INDISCRIMINADO DE ANTAGONISTAS H2 E OUTROS ANTIÁCIDOS! Isso eleva o pH gástrico para mais de 4 e acaba eliminando uma das barreiras de proteção contra a colonização pelas bactérias gram-negativas hospitalares.

Desta forma, as indicações são restritas aos pacientes sob risco de desenvolver úlceras gástricas de estresse, que podem sangrar de forma maciça. São eles:

(1) Instabilidade hemodinâmica prolongada;
(2) Coagulopatias;
(3) Grandes queimados;
(4) Ventilação mecânica por mais de 48h.

Estudos recentes indicaram que o SUCRALFATO pode ser empregado para profilaxia da úlcera de estresse, mas sem aumento do risco de pneumonia nosocomial (efeito protetor sobre a parede gástrica, sem alterar seu pH).

CABECEIRA ELEVADA (30-45 graus) é medida fundamental, pois reduz as chances de macro e microaspiração.

DIETA ENTERAL alcaliniza ainda mais o pH gástrico e ainda pode servir de meio condutor para ascensão bacteriana até o trato respiratório. Atualmente recomenda-se:

(1) Preferir cateter oral (em vez do nasal, por risco de sinusite nosocomial);
(2) Posicionar a ponta do cateter além do piloro.

Diagnóstico:

- Além da clínica característica, é fundamental:
  - ✓ 2 amostras de **HEMOCULTURA** (baixa positividade);
  - ✓ Coleta de secreção traqueal, de preferência por métodos não invasivos, como o **ASPIRADO ENDOTRAQUEAL**. Se não estiver em IOT, vai por escarro mesmo. Tem sensibilidade semelhante aos métodos broncoscópicos, apesar de menor especificidade, e são menos invasivos e com menos chance de complicações.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Perfil de sensibilidade:

Pseudomonas

- Sensível a ceftazidime, cefepime, pipe-tazo, ticarcilina, moxfloxacin, levofloxacin, amicacina, carbapenêmicos. Atualmente, infezlimente, já há cepas sensíveis somente a poli-B.

Enterobactérias ESBL

- Em geral, sensíveis somente aos carbapenêmicos.

Acinetobacter

- Sensível apenas aos carbapenêmicos e poli-B.

S. Aureus MRSA

- Sensível a vanco, teico, linezolida e quinupristina-dalfopristina.

S. Aureus VRSA

- Resistente a vancomicina e sensível a linezolida.

S. Maltophila

- Sensível ao SMZ-TMP.
- Santa Casa: Levofloxacino

Situações que oferecem risco MDR:

→ Tardia (≥ 5 dias de internação ou VM)
→ Mais de 20% dos gram-negativos isolados na unidade são MDR
→ Últimos 90 dias com uso de ATB ou internação
→ Neurocirurgia/VM prolongada
→ Asilados ou em hemodiálise
→ Imunossupressão/SDRA
→ DRC em hemodiálise
→ Uso atual/prévio de corticoide

ATENÇÃO!
NDM-1 ou KPC: *POLIMIXINA B*
S. Maltophila: *SMZ-TMP*

Situações que oferecem risco de morte:

- **ALTO:** pacientes que evoluem com CHOQUE SÉPTICO ou NECESSIDADE DE IOT.
- **BAIXO:** demais pacientes.

Risco de infecção por pseudômonas ou outros gram-negativos:

- Pneumopatia estrutural (bronquiectasias ou fibrose cística) e gram de escarro com predomínio de bacilos gram-negativos, além dos fatores de risco para infecção por MDR já listados.

Como tratar? 14-21 DIAS, em geral!

TRATAMENTO EMPÍRICO DA PNEUMONIA NOSOCOMIAL NÃO ASSOCIADA A VM		
Baixo risco de morte e sem fatores de risco para MRSA ou MDR	**Baixo risco de morte e com fatores de risco para MRSA**	**Alto risco de morte ou uso de ATB IV nos últimos 90 dias (considerar também nos pacientes com risco de infecção por pseudômonas e MDR)**
Um dos seguintes: - TAZOCIN - CEFEPIME - IMIPENEM - MEROPENEM - LEVOFLOXACINO 750	**Um dos seguintes:** - TAZOCIN - CEFEPIME - CEFTADIZIME - IMIPENEM - MEROPENEM - LEVOFLOXACINO 750 - CIPROFLOXACINO - AZTREONAM **Associado a:** - VANCOMICINA OU - LINEZOLIDA	**Dois dos seguintes (idealmente associar um beta-lactâmico a uma quinolona ou aminoglicosídeo):** - TAZOCIN - CEFEPIME - CEFTAZIDIME - IMIPENEM - MEROPENEM - LEVOFLOXACINO 750 - CIPROFLOXACINO - AMICACINA - GENTAMICINA - TOBRAMICINA - AZTREONAM **E, em caso de fatores de risco para MRSA, associar:** - VANCOMICINA OU - LINEZOLIDA

TRATAMENTO EMPÍRICO DA PNEUMONIA ASSOCIADA A VM			
Pacientes sem necessidade de cobertura para MDR e MRSA	**Pacientes com necessidade de cobertura para MRSA e dupla cobertura para pseudômonas/gram-negativos** **Escolher uma droga de cada coluna a seguir (esquema tríplice):**		
- TAZOCIN - CEFEPIME - CEFTAZIDIME - IMIPENEM - MEROPENEM - LEVOFLOXACINO	- VANCO - LINEZOLIDA	- TAZOCIN - CEFEPIME - IMIPENEM - MEROPENEM - AZTREONAM	- LEVOFLOXACINO IV - CIPROFLOXACINO IV - AMICACINA - GENTAMICINA - TOBRAMICINA - POLIMIXINA B - COLISTINA

O que fazer com o resultado das culturas?

- Escalonar ou desescalonar de acordo com o resultado, geralmente 48-72 horas após.
- Se **PSEUDOMONAS**, é recomendável a **MANUTENÇÃO DA TERAPIA COM 2 ANTIBIÓTICOS** caso o paciente permaneça em choque séptico ou apresenta alto risco de óbito. Nos demais pacientes está autorizada a terapia com droga única de acordo com o antibiograma (atenção: não se usa aminoglicosídeo em monoterapia para PNM nosocomial).

Tempo de Tratamento?

- Em geral, **14-21 dias**, mas um estudo recente mostrou que pode ser por 7 dias, caso esteja havendo melhora considerável.
- Atualmente, um **NÍVEL BAIXO DE PRÓ-CALCITONINA** é considerado um promissor marcador para suspensão do tratamento, quando aliado aos critérios de melhora clínica.

Atenção!

- **NÃO EXISTE MAIS O CONCEITO DE PACS** (pneumonias associadas a cuidados de saúde)
- Até 2016, as PNMs "precoces" (até 4 dias) não precisavam de cobertura para pseudomonas. Atualmente, **COBRIR PSEUDOMONAS SEMPRE!**

4. INFLUENZA

Conceitos

- Os vírus influenza são **DIVIDIDOS NOS GRUPOS A, B, C.**
  - ✓ **A e B:** responsáveis por epidemias sazonais, sendo o vírus **A** o responsável pelas grandes **pandemias.** O vírus **B** sofre menos variações antigênicas e, por isso, está associado a **epidemias mais localizadas**.
  - ✓ **A:** vírus formado por 8 segmentos de **RNA**. Possui as glicoproteínas "H" e "N". Existem 9 subtipos "N" e 16 subtipos "H" (ex: H1N1). O subtipos H1N1 e H3N2 são os qie circulam atualmente em humanos. Alguns vírus de origem aviária também podem infectar humanos causando doença grave, como H5N1 e H7N9.
  - ✓ **C:** antigenicamente estável, provoca doença subclínica e não ocasiona epidemias, motivo pelo qual merece **menos destaque na saúde pública.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Epidemiologia

- Doença **SAZONAL**, de ocorrência **ANUAL.**
- As epidemias geralmente ocorrem no **INVERNO.**
- Os mais acometidos são as **CRIANÇAS**, e depois os adultos.
- No Brasil, houve aumento significativo do número de casos em 2016, causados principalmente pelo influenza A (H1N1).

Transmissão e Patogenia

- Principal forma de transmissão: **aerossóis por tosse/espirro.**
- Outra forma: contato com as **mãos e objetos contaminados**.
- Anticorpos tradicionalmente só são detectados no sangue na 2ª semana de doença, mas já estão atuantes entre o 2º e 5º dia de sintomas.
- A: presente em humanos, aves, suínos, cavalos, focas e baleias.
- B: somente humanos.
- C: humanos e suínos.
- **PERÍODO DE TRANSMISSÃO: GERALMENTE 1-2 DIAS ANTES DO INÍCIO DOS SINTOMAS ATÉ 5 DIAS DE DOENÇA**. Inicialmente o vírus infecta o epitélio colunar ciliado e a partir daí se "espalha" para o restante das vias aéreas.

Quadro Clínico

- Incubação: 1-4 dias
- Quadro **SÚBITO: FEBRE, CEFALEIA, MIALGIA, ASTENIA e SINTOMAS RESPIRATÓRIOS (TOSSE e INFLAMAÇÃO OROFARÍNGEA)**. Sintomas inespecíficos também podem ocorrer. A doença REGRIDE EM 2-5 DIAS, embora a tosse possa permanecer por mais tempo.
- **SRAG: SÍNDROME GRIPAL + DISPNEIA**, associada a pelo menos um: **SATO2 < 95%, DESCONFORTO RESPIRATÓRIO, PIORA NAS CONDIÇÕES CLÍNICAS DE BASE, TAQUIPNEIA, HIPOTENSÃO ARTERIAL,**

Complicações

- Pneumonia primária (pelo próprio vírus – menos comum, geralmente grave), pneumonia bacteriana (principalmente por pneumococo, S. aureus e haemofilo), pneumonia mista, OMA, sinusite, exacerbação de DPOC, miosite, síndrome de Reye, miocardite, pericardite, Guillain-Barré.

Diagnóstico

- Durante os **surtos**, é basicamente **CLÍNICO.**
- Nos casos **esporádicos**, devemos tomar **cuidado com a diferenciação!** Vírus podem ser detectados no raspado faríngeo, no lavado nasofaríngeo e no escarro → testes sorológicos rápidos ou PCR.
  - ✓ O tipo de influenza (A, B, C) pode ser determinado por IFI ou IH.
  - ✓ O subtipo (H1, H2...) é definido por IH.
  - ✓ Esses métodos geralmente empregam sorologia pareada, sendo considerados positivos os testes com aumento dos títulos em 4x ou mais à IH.
- Geralmente **LEUCOPENIA DISCRETA** no início da doença e **LEUCOGRAMA NORMAL ou LEUCOCITOSE DISCRETA** em seu final. Uma leucocitose importante pode indicar infecção bacteriana secundária.

Notificação

- Caso de SRAG hospitalizado: notificar de forma individual;
- Surto de SG: notificar de forma agregada.

Importante

- O MS indica a INTERNAÇÃO hospitalar dos casos de SRAG.
- A coleta de material para análise deve ser feita até 7 dias após o início dos sintomas, de preferência antes do início do tratamento com anti-viral.
- A pneumonia primária geralmente demanda suporte hemodinâmico e ventilatório.

Tratamento

→ **Doença não complicada**: **hidratação, repouso, sintomáticos.**

→ **Tratamento antiviral:**

- Indicado nos pacientes com **ATÉ 48 HORAS** de sintomas +
  - ➢ **DOENÇA GRAVE**
  - ➢ **FATORES DE RISCO PARA DOENÇA GRAVE: idade < 5 ou > 60 anos**, **puérperas** (até 2 semanas pós-parto), **portadores de doenças crônicas** (pneumopatias, doença cardiovascular, exceto HAS; nefropatias, hepatopatias, doenças hematológicas, distúrbios metabólicos, incluindo DM; transtornos neurológicos que aumentem risco de broncoaspiração, imunossuprimidos, obesidade com IMC > 40), **tuberculose, imunodeprimidos, obesos mórbidos, pacientes institucionalizados, menores de 19 anos em uso prolongado de AAS** (risco de síndrome de Reye), **indígenas aldeados.**
- **NÃO HÁ INDICAÇÃO DE CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA NOS PACIENTES COM INDICAÇÃO DE TRATAMENTO**, pois o único exame que permite o diagnóstico imediato é o PCR.
- **IMPORTANTE!** O **MS AINDA RECOMENDA O TRATAMENTO MESMO QUE APÓS 48H DOS SINTOMAS** (há estudos que indicam haver algum efeito benéfico na introdução terapêutica até 10 dias do início dos sintomas).
- **Opções de tratamento:** oseltamivir, zanamivir, peramivir (influenzae A e B), amantadina e rimantadina (apenas influenzae A). Nos casos de H1N1, geralmente utilizamo o **OSELTAMIVIR (TAMIFLU) 75MG 2X/DIA POR 5 DIAS.** O zanamivir, opção nos casos onde há intolerância ao oseltamivir, pode ser utilizado da seguinte forma: 2 inalações de 5mg, de 12/12h por 5 dias.
- O oseltamivir precisa de ajuste para função renal.
- Orientar **AFASTAMENTO TEMPORÁRIO DAS ATIVIDADES** de rotina, avaliando o período de transmissibilidade da doença.
- **EFEITOS GASTROINTESTINAIS** podem ocorrer e a absorção pode se tornar reduzida! Se vomitar em até 1 hora da ingestão, deve ser administrada dose adicional.

Profilaxia

→ É feita com **OSELTAMIVIR 75mg/dia durante 10 dias**, nos seguintes casos:

- **Pessoas com risco elevado** (imunossuprimidos, profissionais de saúde) **que não são vacinados OU foram vacinados há menos de 15 dias e entraram em contato com a secreção do doente**.
- **Pessoas residentes de instituições fechadas durante surtos, independente da situação vacinal.**

Vacinação

- A vacina contra a influenza é oferecida **ANUALMENTE (ABRIL).**
- A vacina administrada nos postos de saúde é a **TRIVALENTE** (imuniza contra **H1N1, H3N2 e uma cepa de influenza B**), enquanto a das particulares é tetravalente (acrescenta mais uma cepa de influenza B).
- < 9 anos devem receber 2 doses com intervalo de 30 dias.
- Contraindicações: alergia a proteína do ovo ou componentes da vacina e anafilaxia.

Indicações:

- ✓ Idade entre 6 meses e 5 anos;
- ✓ Idosos ≥ 60 anos;
- ✓ Trabalhadores de saúde/Professores
- ✓ Indígenas
- ✓ Gestantes/puérperas;
- ✓ Condições clínicas especiais: DM, obesos, pneumopatas, cardiopatas, HAS com comorbidade, DRC, nefrótica, hepatopata crônico, etc.
- ✓ Jovens de 12-21 anos sob medidas socioeducativas
- ✓ Prisioneiros e funcionários de prisão.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

5. TUBERCULOSE

Classificação da tosse:

→ **Aguda (< 3 semanas)**

- Infecção (IVAS, por exemplo)
- Irritação (muitas vezes por mecanismo alergênico)
- Congestão (também pode ser induzida por mecanismo alergênico)

"São patologias autolimitadas que se resolvem com ou sem remédio!"

→ **Subaguda (3-8 semanas)**

"São causas que ficam em cima do muro! Podem ser causas agudas que duram um pouco mais ou causas crônicas que ainda não cronificaram."

→ **Crônica (> 8 semanas)**

- Tosse de VAS (conhecida antigamente como "gotejamento pós-nasal")
- Asma
- DRGE

"Essas são as 3 principais causas! Tosse de VAS não aparece em prova. Asma e DRGE vemos em outros módulos!"

Tuberculose

Etiologia:

- Mycobacterium tuberculosis (bacilo de Koch)
- Estimativas da OMS: 1/3 da população mundial estaria infectada pelo bacilo. Infectada! É diferente de "doente"!

"Vamos discutir agora 4 tópicos principais para entender a aula: infecção, doença, tratamento e controle!"

(1) Infecção:

→ É uma doença de meio URBANO, onde há AGLOMERAÇÃO de pacientes bacilíferos.

→ **Primoinfecção:**

- Ocorre por via inalatória (tosse, espirro)
- Principalmente na infância
- Primeiras 3 semanas: disseminação bacilar por todo o corpo, que não consegue conter a infecção, pois ainda não houve o estabelecimento da imunidade CELULAR..
- 3-8 semanas: ocorre o estabelecimento da imunidade celular específica = células imunes envolvem o bacilo ("cordão de isolamento") para contê-lo, formando o GRANULOMA CASEOSO*

*(*) **Granuloma Caseoso:***

- Corresponde ao bacilo na sua forma latente

- Não é patognomônico na prática médica, mas para a prova é!

- Nódulo de Ghon: é um "granuloma grande". Tem tendência a diminuir de tamanho com o passar do tempo, deixando como resquício um foco de calcificação no RX de tórax.

- Complexo de Ranke = nódulo de Ghon + linfadenopatia adjacente

- 90% dos primoinfectados têm o controle da infecção!

→ **TB primária:**

- Adoecem já na primo-infecção ("adoece após o 1º contato")

→ **TB pós-primária:**

- Adoecem anos após o contato (por causa de um momento de imunodeficiência por estresse, medicamentos, doença; ou por causa de uma reinfecção/inalação de um novo bacilo)

(2) Doença:

→ **Pulmonar** (80-85%)

TB Pulmonar Primária

- **Paciente típico:** criança (1º contato)
- **Quadro clínico:**
  -- Pneumonia arrastada
  -- Adenomegalia hilar UNILATERAL (geralmente no lado direito)
  -- É uma forma paucibacilífera (não transmite a doença!)

Atenção = TB miliar: indica comprometimento imune grave!

- Pensar se < 2 anos, imunodeprimidos, não vacinados (BCG protege contra as formas graves, como miliar e meníngea)
- Alteração radiológica mais precoce: **HIPERINSUFLAÇÃO PULMONAR** (surge em 2-3 semanas dos sintomas). O padrão clássico (opacidades isoladas, de 1-3mm, uniformes e com distribuição homogeneamente disseminada) só se torna visível após 2-6 semanas.

TB Pulmonar Primária Progressiva

- **Paciente típico:** crianças desnutridas/infectados pelo HIV.
- Ocorre disseminação do foco primário, formando um infiltrado broncopneumônico, que pode cavitar ou disseminar bacilos para os outros segmentos pulmonares. É vista clinicamente como uma pneumonia multilobar necrosante, com curso arrastado e sem resposta ao esquema antimicrobiano habitual.

TB Pulmonar Pós-Primária

- **Paciente típico:** adulto/adolescente (reativação ou reinfecção)
- A reativação ocorre devido queda da imunidade, como imunodepressão, corticoterapia, estresse, etc.
- Essa reativação do sistema imunológico pode levar a 3 tipos de reação a distância: ERITEMA NODOSO, ARTRITE/ARTRALGIAS e CONJUNTIVITE.
- Constituem a forma cavitária: bacilíferos (transmitem a doença!)
- **Achados:**
  -- Cavitação em segmentos 1 (apical) e 2 (posterior) do lobo superior e 6 (superior) do lobo inferior)
  -- Complicação: bola fúngica (aspergiloma) = as cavernas podem ser ocupadas por esse fungo!
  -- Escarro hemoptoico pode ocorrer, mas a hemoptise deve nos levar a pensar em duas complicações mais raras: a própria bola fúngica e o aneurisma de Rasmussen.
  -- Outras complicações: hidropneumotórax, empiema tuberculoso, etc.

Diagnóstico:

"Realizado pela tríade: clínica, RX e escarro!"

→ **Clínica:**

- Tosse ≥ 3 semanas
- Febre vespertina, sudorese noturna, perda ponderal, perda de apetite

→ **RX sugestivo:**

- Primária: adenomegalia hilar unilateral
- Pós-primária: cavitações

→ **Escarro:**

- **Baciloscopia do escarro (BAAR):** no mínimo 2 amostras coletadas em momentos distintos do dia (resultado demora 24-48h para ficar pronto). Elevado VPP e baixa sensibilidade (40-60%).

Obs: POPULAÇÕES VULNERÁVEIS → INDÍGENAS, SITUAÇÃO DE RUA E HIV/AIDS → pesquisar BK independente do tempo de tosse. Em **PRIVADOS DE LIBERDADE**, pesquisamos quando tosse > 2 semanas. No restante, se tosse ≥ 3 semanas.

Obs: se clínica e RX positivos, o MS autoriza tratar a tuberculose mesmo com a baciloscopia negativa!

- **Cultura do escarro:** realizada para casos duvidosos/avaliação da presença de resistência a determinada droga durante o tratamento/falência terapêutica (demora 20-30 dias para ficar pronta). Também indicada se TRM positivo (para logo avaliar a resistência a outras drogas) e populações vulneráveis (índios, HIV, etc)
- **Exame molecular - Teste rápido (TRM-TB):** é atualmente o teste de ESCOLHA!
  -- Melhor acurácia!
  -- Pode ser feito também em LCR, linfonodos, etc. Aqui, o resultado negativo não afasta o diagnóstico.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

-- Não diz se o bicho está vivo ou morto! Não serve para acompanhamento!

-- Se for fazer 2 testes diferentes (ex: TRM e cultura), tem que ser da MESMA amostra! Não pode ser de amostra diferente!

-- No Brasil, não é comum haver resistência a rifampcina! Portanto, caso o TRM mostre essa resistência, o ideal é REPETIR o exame para confirma-la, ou pedir uma cultura.

-- Resultado pronto em 2 horas

-- Menor risco biológico ("menor risco de exposição ao bacilo para quem faz o teste")

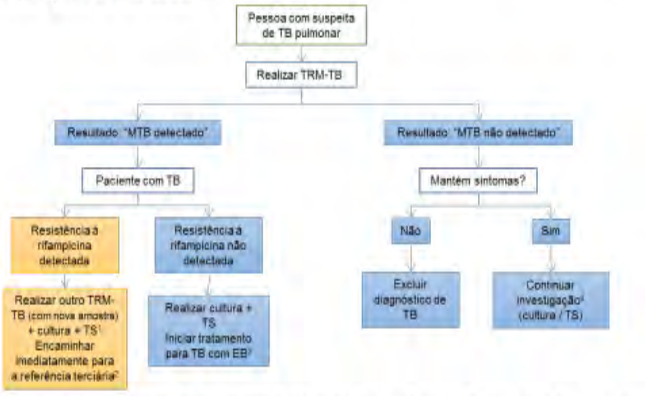
-- Avalia se há resistência à rifampcina!

Definições Diagnósticas

→ Locais COM teste rápido:

- População geral: TRM. Se positivo ou negativo com suspeita grande: TRM + cultura com TSA (teste de sensibilidade).
- População vulnerável: TRM + cultura com TSA desde o início.

Figura 1. Algoritmo para o diagnóstico de casos novos* de tuberculose pulmonar e laríngea, em adultos e adolescentes, baseado no Teste Rápido Molecular para Tuberculose**.

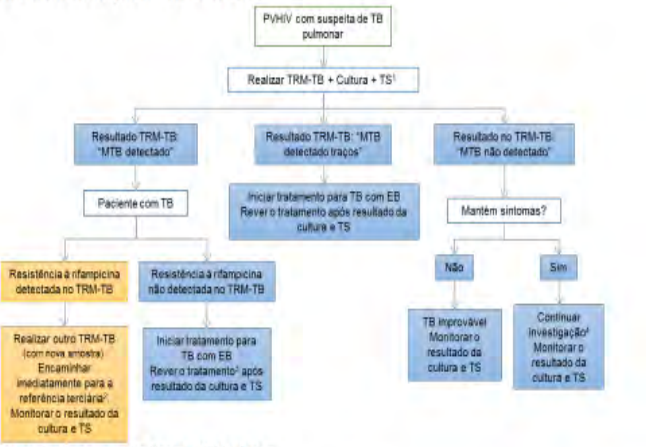


* Casos novos em população geral, em profissionais de saúde, em população privada de liberdade, em população em situação de rua, em população indígena e em contatos de tuberculose resistente.
** TRM-TB realizado no cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra.

[1] TS: Teste de sensibilidade fenotípico a fármacos em meio sólido ou líquido.
[2] Referência terciária: ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. O paciente deve chegar à **referência terciária imediatamente.** Nesse serviço a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado à referência terciária.
[3] Iniciar o tratamento com EB: reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TS.
[4] Continuar a investigação: investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT) e micoses sistêmicas.

Legenda: EB – esquema básico; MTB – Complexo *Mycobaterium tuberculosis*; TB – tuberculose; TRM-TB – Teste Rápido Molecular para Tuberculose; TS – teste de sensibilidade fenotípico.

Figura 2. Algoritmo para o diagnóstico de casos novos de tuberculose pulmonar e laríngea em adultos e adolescentes que vivem com HIV, baseado no Teste Rápido Molecular para Tuberculose*.

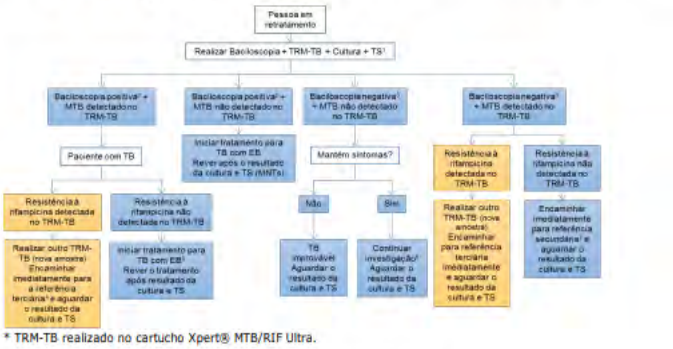


* TRM-TB realizado no cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra.

[1] TS: Teste de sensibilidade fenotípico a fármacos em meio sólido ou líquido.
[2] Referência terciária: ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. O paciente deve chegar à **referência terciária imediatamente**. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado à referência terciária.
[3] Iniciar o tratamento com EB: reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TS.
[4] Continuar a investigação: investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT) e micoses sistêmicas.

Legenda: EB – esquema básico; MTB –complexo *Mycobaterium tuberculosis*; PVHIV – pessoa vivendo com o HIV; TB – tuberculose; TRM-TB – Teste Rápido Molecular para Tuberculose; TS – Teste de sensibilidade.

Figura 3. Algoritmo para avaliação da resistência nos casos de retratamento de tuberculose, baseado no Teste Rápido Molecular para Tuberculose*.



* TRM-TB realizado no cartucho Xpert® MTB/RIF Ultra.

[1] TS: Teste de sensibilidade fenotípico a fármacos em meio sólido ou líquido.
[2] Baciloscopia positiva: pelo menos uma baciloscopia positiva, das duas realizadas.
[3] Baciloscopia negativa: duas baciloscopias negativas.
[4] Referência terciária: ambulatório especializado em tratamento de tuberculose drogarresistente. O paciente deve chegar à **referência terciária imediatamente**. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura com TS deverá ser encaminhado à referência terciária.
[5] Iniciar o tratamento com EB: reavaliar o tratamento após resultado da cultura com TS.
[6] Continuar a investigação: investigar micobacteriose não tuberculosa (MNT) e micoses sistêmicas.
[7] Referência secundária: ambulatório com especialista em tuberculose para casos especiais. O paciente deve chegar à **referência imediatamente**. Nesse serviço, a avaliação médica e a conduta adequada deverão ser tomadas em até sete dias. O resultado da cultura, a identificação e o TS deverão ser encaminhados ao serviço de referência.

Legenda: EB – esquema básico; MTB –complexo *Mycobaterium tuberculosis*; TB – tuberculose; TRM-TB – Teste Rápido Molecular para Tuberculose; TS – Teste de sensibilidade.

→ Locais SEM teste rápido:

- 2 amostras de BK no escarro + cultura independente do resultado da baciloscopia (em uma das amostras coletadas)

→ Extrapulmonar:

"Primeiro conceito: nenhuma forma extrapulmonar é bacilífera!"

TB Pleural

- Forma extrapulmonar mais comum no Brasil.

Obs: se HIV+: a forma extrapulmonar mais comum é a TB ganglionar!

- Clinicamente, apresentam a tríade **ASTENIA, EMAGRECIMENTO e ANOREXIA** (70%), **FEBRE com TOSSE SECA** (60%) e **DOR PLEURÍTICA.**
- **Características do líquido pleural:**
  -- Exsudato
  -- Glicose baixa ("toda guerra imune consome glicose")

Obs: O achado de glicose no líquido pleural abaixo de 60 sempre deve nos fazer lembrar de empiema bacteriano, tuberculose, neoplasia e artrite reumatoide.

  -- Predomínio polimorfonuclear somente no início
  -- Predomínio linfomonocitário (mononuclear) numa fase mais tardia e que é o clássico da TB
  -- Sem eosinófilos e sem células mesoteliais
  -- ADA > 40U são extremamente sugestivos!

- **Diagnóstico:**
  -- Baciloscopia: positiva em < 5% dos casos
  -- Cultura: positiva em < 40%
  -- Padrão ouro: biópsia pleural (positiva em até 90% dos casos)
  -- O tratamento está autorizado nos casos de: **EXSUDATO COM MAIS DE 75% DE LINFÓTICOS; ADA > 40 e AUSÊNCIA DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS.**
  -- Novidades: a presença de LISOZIMA e INTERFERON-GAMA no líquido pleural sugerem fortemente TB pleural.

TB Ganglionar Periférica

- É a forma mais frequente de TB extrapulmonar em HIV+ e crianças, sendo mais comum abaixo dos 40 anos.
- Ocorre **TUMEFAÇÃO DE LINFONODOS**, mais frequentemente nas regiões supraclaviculares e cervicais posteriores.
- Sempre que suspeitarmos de linfadenite tuberculosa, devemos pesquisar doença no pulmão, pois existe essa ssociação em mais de 40% dos casos.
- Acometimento bilateral + manifestações sistêmicas são mais frequentes nos pacientes infectados pelo HIV.
- Diagnóstico com aspiração por agulha fina ou bx cirúrgica. BAAR positivo em 50% dos casos. Cultura positiva em 70-80%. Histologia mostra lesões granulomatosas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TB Meníngea

- Mais comum em crianças não vacinadas, imunodeprimidos...
- É obrigatório o tratamento com o paciente INTERNADO!
- **Características:**
  -- Meningite subaguda
  -- Acomete par craniano (III par, IV par...)
  -- LCR: "são as mesmas características do líquido pleural = proteinorraquia elevada, glicose baixa, PNM no início e linfomonocitário depois."
  -- TC: pode aparecer hidrocefalia
- **Diagnóstico:**
  -- Baciloscopia: positiva em 15% dos casos
  -- Cultura: positiva em 50-80% dos casos

"A positividade da cultura é relativamente boa e o diagnóstico geralmente sai por ela. Uma biópsia seria muito invasiva!"

TB Genitourinária

- 33% apresentam doença pulmonar concomitante
- Sintomas urinários semelhantes a ITU bacteriana
- Palavra chave: **PIÚRIA ASSÉPTICA** (piúria com cultura negativa) em **URINA ÁCIDA.**
- Mesmo assim, a CULTURA DE URINA POSITIVA DEFINE O DIAGNÓSTICO
- Achados radiológicos: vão de pequenas corrosões calicinais até fenômenos obstrutivos, como hidronefrose.
- Urografia excretora está indicada.

TB Esquelética

- Pode ocorrer por reativação de focos hematogênicos ou disseminação a partir de linfonodos paravertebrais adjacentes.
- As articulações mais acometidas são aquelas que sustentam nosso peso, como **COLUNA VERTEBRAL** (40%), quadris e joelhos. No caso da coluna, também chamada de **MAL DE POTT**, dois ou mais corpos vertebrais adjacentes são acometidos em coluna torácica baixa e lombar. O quadro clínico é a tríade DOR **LOMBAR. DOR A PALPAÇÃO e SUDORESE NOTURNA.**
- TC/RNM mostram lesão característica que sugere o diagnóstico.
- A aspiração de um possível abscesso ou biópsia óssea confirmam o BK.

(3) Tratamento:

Considerações Importantes

- TDO (Tratamento Diretamente Observado):

- ✓ Ao final do tratamento, convenciona-se que o doente deverá ter tido **NO MÍNIMO 24 TOMADAS OBSERVADAS NA FASE DE ATAQUE E 48 OBSERVADAS NA FASE DE MANUTENÇÃO!**

- APÓS 15 DIAS DE TRATAMENTO O PACIENTE JÁ NÃO É INFECTANTE!

Acompanhamento:

- BACILOSCOPIA MENSALMENTE! Se não der, pelo menos no 2º, 4º e 6º mês de tratamento! E lembrando: TRM não serve para isso!

Quadro 28 - Acompanhamento do tratamento de TB-MDR

Procedimentos	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês	Observações
Consultas	X	X	X	X	X	X	Maior frequência a critério clínico.
Oferta de teste para diagnóstico do HIV	X						Caso não seja possível no primeiro mês, realizar durante o tratamento
Avaliação da adesão	X	X	X	X	X	X	
Baciloscopias de controle	X	X	X	X	X	X	Recomendação para casos pulmonares quando houver facilidade na coleta de escarro.
Radiografia de tórax		X				X	Especialmente no casos com baciloscopia negativa ou na ausência de expectoração. Repetir a critério clínico.
Glicemia, função hepática e renal	x						No início e repetir a critério clínico.

- Em casos de baciloscopia positiva no final do segundo mês, solicitar cultura para micobactérias com TSA e TRM para avaliar resistência a rifampcina. Deve-se ainda PROLONGAR A FASE INTENSIVA DO TRATAMENTO POR MAIS 30 DIAS.

- Se o diagnóstico foi dado sem baciloscopia, o seguimento deve ser feito com clínica e RX de tórax, no 2º e 6º mês de tratamento.

Definições Importantes:

- CASO NOVO ou VIRGEM DE TRATAMENTO (VT): pacientes que nunca se submeteram ao tratamento ou o fizeram por menos de 30 dias.

- RETRATAMENTO: paciente já tratado para TB por mais de 30 dias e que venha a necessitar de novo tratamento por Recidiva após Cura (RC) ou Reingresso após Abandono (RA).

→ No caso do retratamento, coletar BK no escarro, cultura + TSA e fazer TRM. Depois de confirmado, reiniciar o esquema.

- REINGRESSO APÓS ABANDONO: paciente que retoma, após iniciado o tratamento para tuberculose e que deixou de comparecer a UBS por mais de 30 dias consecutivos a partir da data marcada para seu retorno ou da última tomada supervisionada.

- FALÊNCIA: ver abaixo.

→ **Esquema básico: RIPE 6 meses**

(R 150mg I 75mg P 400mg E 275mg)

- **Indicações:**
  - ✓ Casos novos de TB pulmonar e extrapulmonar (exceto meníngea e osteoarticular) infectados ou não pelo HIV.
  - ✓ Retratamento: recidiva (independente do tempo decorrido desde o 1º episódio) ou retorno após abandono com doença ativa.
- 2 meses de RIPE + 4 meses de RI
- Em crianças com menos de 10 anos não usar etambutol por causa do risco de neurite óptica (visão turva)
- O tempo de tratamento pode ser prolongado, na sua 2ª fase, por mais 3 meses, em casos especiais, como evolução clínica não favorável, imunossuprimidos ou orientação de especialistas em casos extrapulmonares.
- Sempre solicitar cultura + TSA para os casos de retratamento ou para os casos com baciloscopia positiva no final do 2º mês.

Esquema	Faixa de peso	Unidade/dose	Fase
RHZE 150/75/400/275mg (comprimido em dose fixa combinada)	20kg a 35kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36kg a 50kg	3 comprimidos	
	51kg a 70kg	4 comprimidos	
	Acima de 70kg	5 comprimidos	
RH 300/150mg ou 150/75mg (comprimido em dose fixa combinada)	20 a 35kg	1 comprimido de 300/150mg ou 2 comprimidos de 150/75mg	4 meses (fase de manutenção)
	36kg a 50kg	1 comprimido de 300/150mg + 1 comprimido de 150/75mg ou 3 comprimidos de 150/75mg	
	51kg a 70kg	2 comprimidos de 300/150mg ou 4 comprimidos de150/75mg	
	Acima de 70kg	2 comprimidos de 300/150mg + 1 comprimido de 150/75mg ou 5 comprimidos de 150/75mg	

→ **TB meníngea: RIPE 12 meses**

- 2 meses de RIPE + 10 meses de RI
- Fazer corticoide nos primeiros meses (1 – 4) para diminuir o risco de complicações neurológicas. Opções: prednisona 1-2 mg/kg/dia por 4 semanas ou dexametasona 0,3-0,4mg/kg/dia IV, nos casos graves, por 4-8 semanas, com redução gradual da dose nas 4 semanas subsequentes
- A internação é mandatória!
- A TB osteoarticular é tratada com o mesmo esquema, mas sem o corticoide!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Esquema	Faixa de peso	Unidade/dose	Duração
RHZE 150/75/400/275 mg (comprimido em dose fixa combinada)	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
	51 kg a 70 kg	4 comprimidos	
	Acima de 70 kg	5 comprimidos	
RH 300/150 mg ou 150/75 mg (comprimido em dose fixa combinada)	20 a 35 kg	1 comprimido de 300/150 mg ou 2 comprimidos de 150/75 mg	10 meses (fase de manutenção)
	36 kg a 50 kg	1 comprimido de 300/150 mg + 1 comprimido de 150/75 mg ou 3 comprimidos de 150/75 mg	
	51 kg a 70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg ou 4 comprimidos de150/75 mg	
	Acima de 70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg + 1 comprimidos de 150/75 mg ou 5 comprimidos de 150/75 mg	

→ **Falência/multirresistência: 18 meses CLEPT**

CAPREOMICINA, LEVOFLOXACINO, ETAMBUTOL, PIRAZINAMIDA e TERIZIDONA.

- **Na prática:** iniciar esquema com CLEPT e fazer cultura. Desescalonar quando possível.

Indicações:

- Multirresistência: bacilo resistente à R e I
- Falência:
  -- BAAR (+) ao final do tratamento
  -- BAAR (+2/+3) até o 4º mês
  -- BAAR que volta a ser (+) e se mantém por 2 meses consecutivos

Conceitos

- TB multirresistente: bacilo resistente a RI.
- TB polirresistente: bacilo resistente a R ou I + outro fármaco.
- TB super-resistente (ou TBXDR): resistente a RI + uma fluoroquinolona, associada a resistência a um dos 3 fármacos injetáveis de segunda linha (amicacina, canamicina e capreomicina).

Então...

Caso novo	Esquema básico	Atenção básica
Com tratamento anterior: recidiva pós cura (RC) e retorno após abandono (RA)	Esquema básico até o resultado da cultura/TS	Atenção básica → referência terciária (dependendo do resultado do TS)
Tratamentos especiais: hepatopatias, efeitos colaterais maiores, HIV/AIDS, uso de imunossupressores	Esquemas especiais	Referência secundária
TB meningoencefálica	Esquema para meningoencefalite	Hospitais inicialmente
Falência por multirresistência, mono e polirresistência ao tratamento anti-TB	Esquemas especiais para mono/poli e multirresistência	Referência terciária

Esquemas de Intolerância a um Medicamento

- **Intolerância a R:** 2LIPE/10LIE
- **Intolerância a I:** 2RLPE/4LER
- **Intolerância a P:** 2RIE/7RI
- **Intolerância a E:** 2RIP/4RI

Atenção...

Quando a fluoroquinolona não pode ser utilizada, o esquema deverá ser ajustado, utilizando, na sua composição, um medicamento injetável (aminoglicosídeo, estreptomicina ou amicacina; ou um polipeptídeo, capreomicina). Utilizar a estreptomicina em pessoas que nunca a utilizaram e que apresentem o TSA evidenciando sensibilidade.

Regras do Tratamento

- ✓ Todo esquema SEM R ou I terá 4 drogas;
- ✓ Todo esquema SEM R dura 12 meses;
- ✓ Todo esquema SEM I dura 9 meses;
- ✓ Substituir R ou I por L (levofloxacino)
- ✓ Todo esquema SEM E não precisa de droga adicional

Efeitos adversos:

- **Qualquer droga pode causar: intolerância** TGI
- **R, I e P são drogas:** hepatoxóticas (**pi**razinamida é a **pi**or; **i**soniazida é a **i**ntermediária; rifampcina é a mais tranquila). O ideal é tirar uma por uma para saber quem é a culpada.
- **Isoniazida:** neuropatia periférica = a conduta é repor B6; síndrome lúpus-like
- **Rifampcina:** suor/urina alaranjadas, reações de hipersensibilidade (rash, NIA)
- **Pirazinamida:** hiperuricemia
- **Estreptomicina (aminoglicosídeo):** nefro e ototoxicidade
- **Etambutolho:** neurite óptica
- **Etionamida:** diarreia, icterícia

Quadro 11 – Reações adversas menores aos medicamentos do esquema básico

Efeitos adversos	Medicamentos	Condutas
Intolerância digestiva (náusea e vômito) e epigastralgia	• Etambutol • Isoniazida • Pirazinamida • Rifampicina	Reformular o horário da administração dos medicamentos (duas horas após o café da manhã). Considerar o uso de medicação sintomática. Avaliar a função hepática.
Suor/urina de cor avermelhada	• Rifampicina	Orientar.
Prurido e exantema leve	• Isoniazida • Rifampicina	Medicar com anti-histamínico.
Dor articular	• Isoniazida • Pirazinamida	Medicar com analgésicos ou anti-inflamatórios não hormonais.
Neuropatia periférica	• Etambutol (incomum) • Isoniazida (comum)	Medicar com piridoxina (vitamina B6) na dosagem de 50mg/dia e avaliar a evolução.
Hiperuricemia (com ou sem sintomas)	• Etambutol • Pirazinamida	Orientar dieta hipopurínica e medicar com alopurinol ou colchicina, se necessário.
Cefaleia e mudança de comportamento (euforia, insônia, depressão leve, ansiedade e sonolência)	• Isoniazida	Orientar.
Febre	• Isoniazida • Rifampicina	Orientar e medicar com antitérmico.

Quadro 12 – Reações adversas maiores aos medicamentos do esquema básico

Efeitos adversos	Medicamentos	Condutas
Exantema ou hipersensibilidade de moderada a grave	• Etambutol • Isoniazida • Rifampicina	Suspender o tratamento. Encaminhar para a referência de TB. Testar droga a droga nos casos leves. Substituir por esquema especial nos casos graves.
Psicose, crise convulsiva, encefalopatia tóxica ou coma	• Isoniazida	Suspender a isoniazida. Encaminhar à referência de TB para avaliar o esquema especial.
Neurite óptica	• Etambutol	Suspender o etambutol. Encaminhar à referência de TB para avaliar o esquema especial.
Hepatotoxicidade	• Isoniazida • Pirazinamida • Rifampicina	Suspender o tratamento. Encaminhar à referência de TB.
Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, agranulocitose, vasculite	• Rifampicina	Suspender o tratamento. Encaminhar à referência de TB.
Nefrite intersticial	• Rifampicina	Suspender o tratamento. Encaminhar para a referência de TB.
Rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal	• Pirazinamida	Suspender o tratamento. Encaminhar para a referência de TB.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(4) Controle:

1) Tratar bacilífero (principal)/vacina BCG (formas graves)

2) Avaliar contactantes

"Pessoa que vive ou trabalha no mesmo local do bacilífero"

- Sintomáticos: avaliar DOENÇA (TB ativa) com BAAR + RX
- Assintomático: avaliar RISCO DE DOENÇA (TB latente) com PPD

-- Não reator (< 5mm): não há infecção!

Obs: como a imunidade específica demora 3-8 semanas para surgir, o ideal é repetir o teste com 8 semanas para os contactantes!

-- Reator (> 5mm): há infecção!

"O PPD não indica doença! Só indica quem já teve contato com o bacilo!"

Obs: atualmente, chegou-se a conclusão que a vacinação BCG NÃO INTERFERE NA AVALIAÇÃO DO PPD!

Situações Especiais

DIABETICOS

- Devemos considerar a extensão do tratamento por 3 meses e substituir os antidiabéticos orais pela insulina durante o tratamento. A glicemia precisa ficar < 160.

GESTANTES

- A piridoxina deve ser associada ao esquema (50mg/dia) para reduzir o risco de crise convulsiva no recém-nascido, provocada pela isoniazida. Não há contraindicações a amamentação, desde que a mãe não seja portadora de mastite tuberculosa. Usar mascara cirúrgica. Os esquema anteriormente citados podem ser normalmente usados.

DOENÇA RENAL CRONICA

- Ajustar doses se for dialítico ou se clearance < 50. Recomenda-se evitar estreptomicina e etambutbol, mas caso não haja outra alternativa, administrá-las em doses reduzidas e com intervalos maiores.

Tabela 1 – Dosagem dos medicamentos para tuberculose em pacientes com nefropatias.

Medicamentos	Ajuste da medicação de acordo com o *clearance* da creatinina		
	> 50 ml/min	10-50 ml/min	< 10 ml/min
Rifampicina	Não	Não	Não
Isoniazida (alterar a dosagem)	Não	100% ou reduzir para 75 % da dose	Reduzir para 50% da dose
Pirazinamida (alterar o intervalo entre as doses)	Não	Não	Dose em 24h ou em 48h
Estreptomicina (alterar o intervalo entre as doses)	Não	Dose em 24h ou em 72h	Dose em 72h ou em 96h
Etambutol (alterar a dosagem)	Não	100% da dose ou reduzir em 50%	Reduzir a dose em 50% ou 25%

TRANSPLANTADOS, SILICOSE, NEOPLASIA MALIGNA, USO DE MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES

- Prolongar o esquema terapêutico por 9 meses e acompanhar por 2 anos após a cura.

HEPATOPATAS

- O tratamento só deverá ser interrompido quando os valores das enzimas atingirem até 5x o valor normal em pacientes sem sintomas digestivos, 3x o valor normal, acompanhado de sintomas dispépticos, ou logo que a icterícia se manifeste.
- Após a interrupção do tratamento, se houver redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e resolução dos sintomas, indica-se a reintrodução do esquema básico da seguinte maneira: R+E > I > P. O intervalo de avaliação para a introdução das drogas é de 3-7 DIAS. Dessa forma podemos descobrir a droga culpada.
- O tempo de tratamento será considerado a partir da data em que foi possível retomar o esquema terapêutico completo.
- Se a dosagem das enzimas hepáticas não reduzir para menos de 3x o LSN em 4 semanas ou em casos graves de TB, disfunção hepática e/ou cirrose prévia, iniciar o esquema alternativo.

PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA PRÉVIA: hepatite viral aguda; hepatites crônicas (viral, autoimune, criptogênica); hepatopatia alcoólica; esteatose hepática.	Sem cirrose	TGO / TGP > 5 x LSN(*)	9 RELfx* ou 5 Cm_3 E Lfx / 7 E Lfx*
		TGO / TGP < 5 x LSN(*)	Esquema Básico
	Com cirrose	5 Cm_3 E Lfx / 7 E Lfx*	
PACIENTES SEM DOENÇA HEPÁTICA PRÉVIA: com hepatotoxicidade ao Esquema Básico.	TGO / TGP ≥ 5 x LSN(*) (sem sintomas)	Interromper o tratamento. Monitorar função hepática (cada 3 a 7 dias) até normalização	Reintrodução: **(RE → RE+H → REHZ)** do Esquema Básico ou Início de Esquema Especial (ver quadro 33)
	TGO / TGP ≥ 3 x LSN(*) (com sintomas, incluindo a presença de icterícia)		
	Casos graves de TB ou hepatotoxicidade grave	Monitorar função hepática (cada 3 a 7 dias) até normalização	5 Cm_3 E Lfx / 7 E Lfx*
	Níveis de TGO / TGP ≥ 3 x LSN(*)	Se após 4 semanas mantiver TGO / TGP ≥ 3 x LSN(*)	

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2011.

TGO – Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP – Transaminase glutâmico-pirúvica; LSN – Limite superior da normalidade; R – Rifampicina; E – Etambutol; Lfx – Levofloxacino; Cm – Capreomicina; H – Isoniazida; Z – Pirazinamina.

*O primeiro número indica o tempo de tratamento (em meses), o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, consideram-se sete dias na semana.

(*) Limite superior da normalidade.

INFECTADOS PELO HIV

- Nunca iniciar TARV e tratamento para TB juntos no paciente virgem de tratamento, para EVITAR SINDROME DE CONSTITUIÇÃO IMUNE! Esperar 2-8 semanas para iniciar a TARV!

Condição Clínica/Laboratorial	Recomendações
Sinais de imunodeficiência avançada* ou CD4 < 50 (*) perda ponderal > 10% do peso habitual, candidíase, prurigo, diarreia crônica e contagem de linfócitos totais < 1.000 ao hemograma	Iniciar TARV em até 2 semanas após o início do tratamento de TB
Ausência de sinais de imunodeficiência ou CD4 > 50	Iniciar TARV na 8ª semana após início do tratamento de TB (final da fase intensiva e início da fase de manutenção)

QUADRO 28 – Esquemas de TARV inicial preferencial para pacientes coinfectados TB-HIV

SITUAÇÃO	TARV	DOSE DIÁRIA	OBSERVAÇÃO
Coinfecção TB-HIV[1] sem critérios de gravidade	TDF[2] / 3TC / EFV (DFC)	(300mg/300mg/600mg) 1 vez ao dia	Concluído o tratamento de TB, poderá ser feita a mudança de EFV para dolutegravir (DTG)
Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo[1] ▪ LT-CD4+ < 100 céls/mm³ ▪ Presença de outra infecção oportunista ▪ Necessidade de internação hospitalar/ doença grave ▪ Tuberculose disseminada	TDF (B)/3TC + RAL	(300mg/300mg) "2X1" 1 vez ao dia + 400mg 12/12h	Concluído o tratamento da TB, deverá ser feita mudança de RAL para DTG em até 3 meses

QUADRO 29 – Opções de esquema de ARV para pacientes com TB-HIV em tratamento para TB

SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
PVHIV com TB, virgem de tratamento para HIV	Iniciar tratamento para TB com RHZE e iniciar TARV em ordem de prioridade: ▪ TDF[1] + 3TC + EFV (preferencial). ▪ TDF[1] + 3TC + RAL (contraindicação ao EFV ou critério de gravidade).
PVHIV com TB, em TARV	Iniciar tratamento para TB com RHZE e, caso necessário, adequar TARV individualizando a avaliação considerando-se ARVs previamente usados e/ou genotipagem. Em caso de necessidade de uso de IP, avaliar manter IP/r na dose habitual e substituir a rifampicina pela rifabutina (Quadro 26).
Presença de reações adversas graves, falha ao tratamento para TB ou TB DR	Encaminhar aos serviços de referência em tuberculose, para avaliação por especialista e uso de esquemas especiais.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Infecção Latente por Tuberculose (ILTB)

Formas de diagnosticar infecção:

(1) PPD

- ✓ Inoculação intradérmica de Derivado Proteico Purificado (PPD) do BK. Após 48-72 horas (podendo-se estender até 96h), avalia-se o resultado, com a medida do maior diâmetro transverso da área de enduração.
- ✓ Avaliamos o PPD nos contactantes logo no primeiro momento da abordagem. Entretanto, nos contatos recentes, devemos repetir o teste após 8 semanas afim de surpreender a viragem tuberculínica.

(2) IGRA

- ✓ Após enfrentarmos nos últimos anos períodos de desabastecimento de PPD, o MS passou a aceitar os chamados IGRA (Interferon Gama Release Assays) para o diagnóstico de infecção latente. Especificidade maior que 95%. Não sofre interferência da vacina BCG. Não faz diferença entre infecção latente e TB ativa e por isso não serve para diagnóstico. Dosada no sangue.

Como?

NOVIDADE: ISONIAZIDA + RIFAPENTINA 12 DOSES EM 3 MESES (1X/SEMANA)

- ✓ Doses semanais (12 doses)
- ✓ Adulto: 900mg de rifapentina + 900mg de isoniazida
- ✓ É atualmente o tratamento preferencial, incluindo adultos, crianças acima de 2 anos, idosos e pessoas vivendo com HIV.

	Esquema de tratamento		
	6H ou 9H[a]	3HP[a]	4R[a]
Medicamentos	Isoniazida (H)[b]	Isoniazida (H) + Rifapentina (P)[b]	Rifampicina (R)[b]
Tempo de tratamento/ número de doses	6 meses/180 doses diárias 9 meses/270 doses diárias O esquema de 270 doses possui melhor eficácia quando comparado com o esquema de 180 doses. Tomar 270 doses diárias durante 9 a 12 meses ou 180 doses diárias durante 6 a 9 meses.	3 meses/12 doses semanais Tomar 12 doses semanais durante 12 a 15 semanas.	4 meses/120 doses diárias Tomar 120 doses diárias durante 4 a 6 meses.

Quem?

- **CONTACTANTES COM PPD ≥ 5MM (REATOR)**
- **IMUNODEPRIMIDOS COM PPD ≥ 5MM (REATOR)**

"Com PPD maior ou igual a **CI**nco, tratamos os **c**ontactantes e **i**munodeprimidos!"

- **DOENÇAS DEZBILITANTES** (IRC em diálise, DM descompensado, silicose) com PPD ≥ **10MM**

"Com PPD maior ou igual a dez, tratamos as doenças **dez**bilizantes!"

- **VIRAGEM TUBERCULÍNICA RECENTE (EM 1 ANO): AUMENTO ≥ 10MM**
- **HIV+**
  - **PPD reator:** tratar todos, independente de vacinação
  - **PPD não reator:** tratar contactantes de bacilíferos, RX**is** com cicatr**iz** de TB não tratada, história de PPD prévio reator, CD4 < 350.

"Eu sempre faço o tratamento da infecção; só não trato a infecção quando tem doença! HIV + sintomas de TB = RIPE; HIV sem sintomas = isoniazida."

LEMBRANDO! BCG positiva PPD por no máximo 2 anos e o valor máximo é 10mm!

Situações Especiais

GRÁVIDAS

- Recomenda-se postergar o tratamento da ILTB para após o parto. Em gestante com coinfecção pelo HIV, recomenda-se tratar a ILTB após o 3º mês de gestação.

CANDIDATOS A TRATAMENTO COM IMUNOSSUPRESSOR

- Se PPD reator, tratar ILTB por pelo menos 1 mês e depois iniciar o inibidor TNF-alfa.

TRATAMENTO

Sem PT e sem IGRA realizados

1. Recém-nascidos coabitantes de caso fonte confirmado por critério laboratorial
2. Pessoas vivendo com HIV (PVHIV) contatos de TB pulmonar com confirmação laboratorial
3. PVHIV com contagem de células CD4+ menor ou igual a 350 cel/μL
4. PVHIV com registro documental de ter tido PT ≥5mm ou IGRA positivo e não submetidas ao tratamento da ILTB na ocasião
5. PVHIV com radiografia de tórax com cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB

PT ≥5mm ou IGRA positivo

6. Contatos adultos e crianças, independentemente da vacinação prévia com BCG
7. PVHIV com CD4+ maior que 350 cel/μL ou não realizado
8. Alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TB
9. Indivíduos em uso de inibidores do TNF-α ou corticosteroides (>15mg de prednisona por mais de um mês)
10. Indivíduos em pré-transplante de orgãos que farão terapia imunossupressora

PT ≥10mm ou IGRA positivo

11. Silicose
12. Neoplasias de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas
13. Neoplasias em terapia imunossupressora
14. Insuficiência renal em diálise
15. *Diabetes mellitus*
16. Indivíduos com baixo peso (<85% do peso ideal)
17. Indivíduos tabagistas (>1 maço/dia)
18. Indivíduos com calcificação isolada (sem fibrose) na radiografia

Conversão (2ª PT com incremento de 10mm em relação à 1ª PT)

19. Indivíduos contatos de TB confirmada por critério laboratorial
20. Profissionais de saúde
21. Trabalhadores de instituições de longa permanência

Paracoccidioidomicose

"Quadro clínico compatível com tuberculose, mas a história epidemiológica não bate: pensar em micose sistêmica!"

Agente:

- Paracoccidioides braziliensis
- Relacionada a atividades AGRÍCIOLAS = é a **TB RURAL/DO CAMPO**

Formas clínicas:

- **Forma aguda:**
  - -- Mais comum em crianças e adultos jovens < 30 anos
  - -- Febre, linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia

"Não tem nada a ver com tuberculose!"

- **Forma crônica:**
  - -- Mais comum em adultos > 30 anos
  - -- Sintomas respiratórios arrastados, infiltrado pulmonar PERI-HILAR BILATERAL ("em asa de morcego")
  - -- **LESÃO ULCERADA DE PELE E MUCOSA**

Diagnóstico:

"Tem que procurar o bicho!"

- Escarro/raspado + biópsia: fungo com aspecto **EM RODA DE LEME (!)**

Tratamento:

- **ITRACONAZOL**
- **ANFOTERICINA B** (casos graves)

Histoplasmose

Agente:

- Histoplasma capsulatum
- Relacionada a **CAVERNAS COM MORCEGOS/GALINHEIROS**

Formas clínicas:

- Forma aguda: síndrome gripal
- Forma crônica:
  - -- Pacientes pneumopatas (facilita a infecção pelo fungo)
  - -- Sintomas respiratórios arrastados + infiltrado pulmonar = TB pulmonar

Diagnóstico:

"Tem que procurar o bicho!"

- Escarro/medula (mielograma, aspirado)/sorologia

Tratamento:

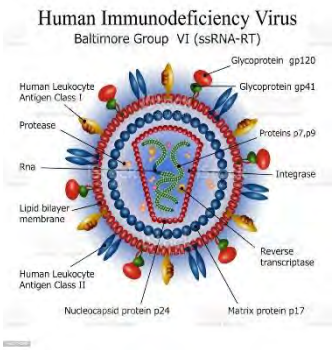
- **ITRACONAZOL**
- **ANFOTERICINA B** (casos graves)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. CONCEITOS GERAIS

O vírus HIV

- Família dos **RETROVÍRUS**, molécula de **RNA** (que é transformado na célula hospedeira em DNA por enzimas de replicação do próprio vírus).
- Possui o **antígeno P24** (detectado precocemente por exames atuais).



CORE = capsídeo viral (parte mais central) que possui o RNAv
TRANSCRIPTASE = enzima que transforma o RNAv em DNA
INTEGRASE = enzima que integra o DNAv no núcleo da célula hospedeira
PROTEASE = libera o vírus pronto (quebra a membrana do linfócito)
GP120 = fusão/aderência no linfócito
GP 41 = se liga em receptores intra-celulares CCR5 no linfócito

- Capaz de destruir células dendriticas/macrófagos e, principalmente, **LINFÓCITOS T HELPER (CD4).**
- Possui dois tipos: **tipo 1 e tipo 2**. O tipo 1 é responsável pela maior parte da pandemia, inclusive no Brasil. O tipo 2 está presente principalmente no território AFRICANO. Acredita-se que tenha um menor potencial de transmissão, baixa infectividade e que o tempo de incubação seja muito mais prolongado.

Epidemiologia

- Mais comum em **HOMENS** (2,6:1)
- Principal faixa etária: **20-34 ANOS**
- Transmissão mais comum em adultos (> 13 anos): **SEXUAL**
- O sexo **ANAL RECEPTIVO**é a atividade de maior risco
- A transmissão **HOMEM-MULHER**também é maior que a mulher-homem
- Crescendo em HSH jovens e indivíduos com mais de 50 anos
- Conceito importante: enquanto a **PRAVALÊNCIA CRESCE**, a **INCIDÊNCIA CAI** junto com o número de óbitos. Isso se deve ao impacto da TARV aumentando o tempo de vida dos pacientes.

CONCEITOS IMPORTANTES!
CASCATA DE CUIDADO CONTÍNUO
É o termo utilizado para o monitoramento clínico das pessoas vivendo com o vírus HIV (PVHIV). **O objetivo é cumprir metas conhecidas como 90-90-90, nas quais os países devem atingir até 2020: 90% das PHIV diagnosticadas; 90% das PVHIV diagnosticadas em uso de TARV; e 90% das PVHIV em TARV com supressão viral.**O Brasil está bem próximo dessas metas, com 83-62-88%, respectivamente.

Fases

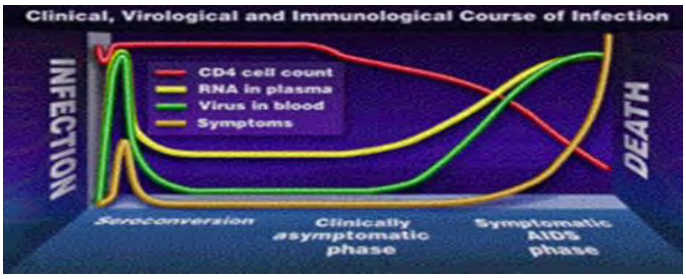
→**Infecção aguda**

- **↑CV, ↓CD4**
- Febre, linfonodomegalia, rash, faringite... Parece mononucleose infecciosa = **SÍNDROME RETROVIRAL AGUDA OU MONONUCLEOSE LIKE** = é importante pesquisar Epstein-Baar, CMV, toxoplasmose e HIV nesses pacientes!
- Também podem ocorrer achados neurológicos, como cefaleia e dor ocular (+ comuns), assim como meningoencefalite, neuropatia periférica e até mesmo Guillain-Barré.
- Quadro autolimitado = paciente melhora em 2-3 semanas
- **SOROCONVERSÃO EM 4-10 SEMANAS** = eu preciso de 4 semanas para detectar o vírus (detectar os anticorpos anti-HIV)!

Obs: Na verdade, os anticorpos anti-HIV já começam a aparecer após a segunda semana da infecção, quando podem ser detectados em 50% dos casos. E lembre-se! Nessa fase a sorologia geralmente é negativa e, por isso, o diagnóstico é realizado apenas com a utilização de métodos moleculares para a detecção do RNA do HIV.

→ **Latência clínica**

- **SET-POINT** = o vírus continua replicando, mas em menor intensidade! É o ponto de equilíbrio = vai dizer como a doença vai evoluir! Se tem carga viral alta aqui, o prognóstico é pior. Se tem carga viral baixa, é melhor. É o PRINCIPAL MARCADOR PROGNÓSTICO! Média: 10.000
- **PACIENTE PODE FICAR ASSINTOMÁTICO** = alto risco de transmissão; ou ter uma **LINFONODOMEGALIA PERSISTENTE** = definida por duas ou mais cadeias linfonodais aumentadas por mais de 3-6 meses. São elásticos, indolores, >1cm, principalmente em cervical anterior ou posterior, submandibular e occipital. A sua presença NÃO INTERFERE NO PROGNÓSTICO DA DOENÇA!
- Nesse período assintomático, a replicação viral continua em baixa intensidade e a contagem de CD4 assume um aspecto em PLATÔ, porém percebemos uma queda gradual de CD4 de cerca de 50 células por ano, até chegar em níveis perigosamente baixos.



→ **Sintomática**

- Fase precoce (CD4 200-500)
- Fase AIDS (quando CD4 < 200) = o CD4 costuma cair 50 células/ano!
  - ✓ É aqui na fase AIDS que ocorre o 2º pico de viremia!

Fase PRECOCE	Fase AIDS (CD4 < 200)
- Cândida de boca/vagina - TB pulmonar - Herpes-zóster - EBV (leucoppilosa) - Displasia - CA cervical in situ - Angiomat bacilar - Alt hematológicas (anemia, ↓plaq, PTI)	- Cândida de esôfago/via aérea - TB extrapulmonar (meníngea, ganglionar, miliar) - CMV (gerando retinitepigmentosa, por exemplo. Exceção: manifestações em fígado, baço, linfonodos...) - Vírus JC (LEMP) - HIV (encefalopatia/demência, lesão glomerular - CA cervical INVASIVO - Sarcoma de Kaposi - Linfoma NÃO-Hodgkin - Pneumocistose, micoses disseminadas (criptococose, por exemplo) - Neurotoxoplasmose - Reativação de doença de Chagas - Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso) associada a diarreia crônica (2 ou + episódios por dia ≥ 1mês ou fadiga crônica e febre ≥ 1 mês. - Pneumonia bacteriana recorrente (2 ou + episódios em 1 ano. - Criptosporidiose intestinal crônica (> 1m) - Isosporíase intestinal crônica (> 1m) - Septicemia por Salmonela não thypi. - Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CONCEITOS IMPORTANTES!
TRANSATIVAÇÃO HETERÓLOGA DO VÍRUS: vacinação recente (4 semanas) e outras infecções ↑CV e ↓CD4. Não dosar nesse período!
ATIVAÇÃO IMUNE CRÔNICA:gera ↑risco CV, CA e prod. de anticorpos
AS PRINCIPAIS NEOPLASIAS SÃO RELACIONADAS À VÍRUS!
MAIS DE 90% TÊM PLAQUETOPENIA ASSOCIADA!

Transmissão:
- Via sexual (70%), drogas IV (5%), vertical (0,6%), desconhecida (22%)
- A transmissão **HETEROSSEXUAL** é mais comum!
- Sexo oral também transmite o vírus!
- A forma de ato sexual que mais transmite é o **ANAL RECEPTIVO.**
- Fatores que aumentam a transmissão: pico de viremia da fonte, menstruação, uso de duchas e objetos (lesão de mucosa)
- Fatores que diminuem a transmissão: TARV, circuncisão peniana

Diagnóstico:
- O diagnóstico da infecção por HIV pode ser feito de **4 maneiras:**
(1) Detecção de anticorpos anti-HIV;
(2) Detecção de antígeno p24;
(3) Pesquisa de ácido nucleico (RNA viral ou DNA pró-viral);
(4) Cultura
- **A DETECÇÃO DIRETA DE COMPONENTES DO VÍRUS** (antígeno p24, RNA ou DNA pró-viral) é especialmente importante quando a detecção de anticorpos não é possível – os grandes exemplos são crianças com **IDADE INFERIOR A 18 MESES E NA INFECÇÃO AGUDA EM ADULTOS**, sendo a detecção molecular de ácido nucleico mais sensível que a detecção do p24.
- Os anticorpos são detectáveis na maioria dos casos entre 30-90 dias após o contágio e 95% dos pacientes apresentarão sorologia positiva dentro de 6 meses. Os testes sorológicos podem ser divididos em 3 grupos: ELISA, TR (teste rápido) e TC (testes complementares – WB, IB, IFI).

Marcadores da Infecção de acordo com o período que surgem até seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo:

Falhas no Diagnóstico:
- No período de janela imunológica ou soroconversão, quando os testes não são capazes de detectar a infecção que ocorreu em poucos dias, indica-se a repetição do teste dentro de 30 dias para reavaliação.
- **"IMUNOSILENCIOSOS":** níveis baixos ou ausentes de anticorpos específicos.
- **"CONTROLADORES DE ELITE":** infecção sem viremia ou com viremia muito baixa.
- **CAUSAS DE FALSO-POSITIVO:** doenças autoimunes (LES, AR, esclorodermia, etc), uso de interferon em hemodialisados, Stevens-Johnson, anticorpo antimicrossomal, HLA, infecção viral aguda, neoplasias malignas, aquisição passiva de anticorpos (de mãe para filho), outras retroviroses, múltiplas transfusões de sangue, anticorpo antimúsculo liso.

Recomendações do Ministério da Saúde:
→Fluxograma 1: TR1 + TR2 em sequência + HIV-RNA
- **TR1 negativo:** amostra não reagente para HIV. Se muita suspeita: pode coletar nova amostra 30 dias depois.
- **TR1 positivo:** fazer TR2.
- **TR1 positivo + TR2 positivo:** amostra reagente para HIV.
- **TR1 positivo + TR2 negativo:** repetir os 2 testes.
- Não precisa da coleta de uma segunda amostra! Lembre, aqui o objetivo é ser rápido!
- **IMPORTANTE!** TR1 + TR2 positivos JÁ AUTORIZAM O INÍCIO DO TRATAMENTO! Questão USP 2019.
- Após a confirmação da amostra reagente, encaminhar o indivíduo para fazer o teste da quantificação da carga viral do HIV (HIV-RNA). Esta, quando **superior a 5.000 cópias/ml**, confirma a infecção para o HIV. Se **inferior a 5.000 cópias/ml**, deve-se considerar a ocorrência de um duplo resultado falso-positivo (TR1 e TR2), recomendando-se a realização de um ensaio sorológico complementar (WB, IB ou IBR).

→Fluxograma 2: TR-FO + TR + HIV-RNA
- Mesmo raciocínio do fluxograma 1, mas agora o TR1 é um teste com fluido oral.

→Fluxograma 3: 2 imunoensaio 4ª geração + HIV-RNA (carga viral/teste molecular)
- As amostras de IE são coletadas em dias distintos, diferente do TR.
- **IE4ªG negativo: amostra não reagente.** Se muita suspeita, repetir em 30 dias.
- **IE4ªG positivo:** fazer **HIV-RNA**. Se **carga viral detectável (no caso de ensaio qualitativo) ou superior a 5.000 cópias/ml**, amostra reagente para HIV (depois disso, REPETIR NOVO IE, por desencargo de consciência). Se **carga viral indetectável ou < 5.000 cópias/ml**, fazer WB, IB ou IBR. Se reagente, amostra reagente para HIV. Se negativo ou indeterminado, amostra indeterminada para HIV (persistindo a suspeita, repetir o protocolo 30 dias depois). Se permanecer indeterminado, considerar a possibilidade de infecção pelo HIV-2.
- Para comprovação do diagnóstico laboratorial, uma segunda amostra deverá ser coletada e submetida ao imunoensaio.

Então...
→ < 18 meses
"Tem que procurar O VÍRUS! Não dá pra saber se o anticorpo é da criança ou se foi passado pela mãe infectada!"
- **RNA (carga viral) ou DNA pró-viral**
"No Brasil ainda não há validação para o DNA pró-viral. Se fizer, tem que associar a outra coisa. Geralmente usamos o RNA (carga viral)."
- Fechando o diagnóstico: **2 RNA (+) ou DNA pró-viral + RNA (+)**

→ > 18 meses
"Tem que procurar o ANTICORPO! Se estiver presente, é claro que nessa idade não foi a mãe que passou..."
- **Imunoensaio ou teste rápido**
"O teste rápido permite a análise da saliva!"
- **RNA (carga viral)**
"Para fechar o diagnóstico com CERTEZA, o MS diz que também tem que achar o vírus!"
- **Em situações especiais: (TR1 + TR2) + RNA**
Obs: se resultados discordantes entre os TR, optar pelo imunoensaio! Os TR devem ser de fabricantes diferentes!
- **Forma tradicional: imunoensaio + RNA**
Obs: se imunoensaio negativo, ACABOU! É método de triagem! Nem precisa do RNA!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Finalizando...

-- IE negativo: amostra não reagente.

-- IE negativo, mas clínica suspeita: repetir em 30 dias (pode ser janela imunológica)

-- IE positivo e RNA negativo: Western-Blot ou Imunoblot

Acompanhamento:

- Recomenda-se o retorno entre 1-2 semanas após o início da TARV. Em seguida, devem ser orientados retornos mensais a bimestrais até a adaptação do paciente a TARV. Caso mantenha quadro clínico estável, as consultas poderão ser espaçadas para intervalos de até 6 meses.

SITUAÇÃO CLÍNICA	CONTAGEM DE LT-CD4+	FREQUÊNCIA DE SOLICITAÇÃO
PVHIV com: › Em uso de TARV; e › Assintomática; e › Com carga viral indetectável	CD4 <350 céls/mm³	A cada 6 meses[b]
	CD4 >350 céls/mm³ em dois exames consecutivos, com pelo menos 6 meses de intervalo	Não solicitar
PVHIV que NÃO apresentem as condições acima, tais como: › Sem uso de TARV; ou › Evento clínico[a]; ou › Em falha virológica	Qualquer valor de LT-CD4+	A cada 6 meses[b]

Fonte: DIAHV/SVS/MS.
[a] Infecções (inclusive IO), toxicidade e possíveis causas de linfopenias (neoplasias, uso de interferon etc.).
[b] Pacientes em uso de profilaxia de IO podem ter a frequência de solicitação de contagem de LT-CD4+ reduzida para três meses, a fim de avaliar critérios de resposta imunológica para suspensão ou manutenção da profilaxia.

Rastreamento de Neoplasias:

LOCAL	PACIENTES	PROCEDIMENTO	FREQUÊNCIA
Mama	Mulheres entre 50 e 69 anos	Mamografia	Bianual
Colo uterino	Mulheres	Preventivo do câncer do colo do útero	Semestral no primeiro ano e, se normal, manter seguimento anual Se contagem de LT-CD4+ <200 céls/mm³, priorizar correção dos níveis de LT-CD4+ e realizar rastreamento citológico a cada 6 meses até recuperação imunológica Realizar colposcopia na presença de alterações patológicas
Ânus	Relação receptiva anal, antecedente de HPV, histologia vulvar ou cervical anormal	Toque retal e preventivo anal	Anual; realizar anuscopia na presença de alterações patológicas
Fígado	Pacientes cirróticos e portadores de HBsAg positivos	Dosagem de alfa-fetoproteína e realização de ultrassom	Semestral

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

2. ABORDAGEM INICIAL

Tratamento → TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

Conceitos Gerais

- A TARV não é emergência médica (exceção: estupro, acidente ocupacional)

- Iniciou, não para mais...

- Mínimo 3 drogas

Indicação

- TODO HIV+ (zerar a transmissão sexual)

Objetivo

- Carga viral indetectável!

Conceitos Importantes:

- **A TARV NÃO É EMERGÊNCIA** e não deve ser iniciada antes que as devidas avaliações clínicas e laboratoriais sejam feitas!
- Uma vez iniciada, **TOMAR PARA O RESTO DA VIDA!**
- A dosagem de CD4 é o grande marcador prognóstico, mas sua contagem pode sofrer variações, como hora do dia, cirurgia/infecção.
- **A CARGA VIRAL É MAIS IMPORTANTE PARA O ACOMPANHAMENTO** da resposta terapêutica! Nos casos de infecção ou vacinação, esperar 4 semanas para avaliar! Lembre do conceito de transativaçãoheteróloga do vírus!

Situações de Priorização para Início do Tratamento:

- PVHIV sintomáticos, PVHIV com CD4 < 350, gestantes, TB ativa (a genotipagempré-tratamento está indicada para todos os pacientes coinfectados TB-HIV), hepatite B/C, risco cardiovascular elevado (Framingham> 20%).

Para quem?

- **TODOS COM HIV POSITIVO!**

"O MS coloca vários critérios, mas você tem que guardar para a sua prova que todo paciente com HIV positivo deve ser tratada!"

Como fazer?

Entendendo a infecção do vírus...

- Fusão: CCR5
- Transcrição em RNA: transcriptase reversa
- Integração do código genético na célula hospedeira: integrase
- Construção do vírus: protease

→**Inibidores da transcriptase reversa (ITR)**

- **Zidovudina (AZT)** → ANEMIA, NEUTROPENIA
- **Lamivudina (3TC)**
- **Tenofovir (TDF)** → NEFROTOXICIDADE
- **Efavirenz (EFV)** → EFEITOS NEUROPSIQUIÁTRICOS (pesadelo, sonolência, letargia, alucinações)
- **Nevirapina (NCP)** → EXANTEMA, HEPATOTOXICIDADE
- **Abacavir (ABC)** → REAÇÃO HIPERSSENSIBILIDADE

→**Inibidores de protease**: drogas terminadas em NAVIR

→**Inibidores da fusão:**enfuvirtida

→**Inibidores de integrase (gravir):**raltegravir/dolutegravir

→**Inibidores da CCR5:**maraviroque

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CLASSE DOS ANTIRRETROVIRAIS			
CLASSE	**NOME GENÉRICO**	**ABREVIAÇÃO**	**NOME COMERC.**
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos e Nucleotídeos (ITRN e ITRNt)	Zidovudina Didanosina Lamivudina Abacavir Estavudina Entricitabina Tenofovir	AZT Ddl 3TC ABC D4T FTC TDF	Retrovir Vodex Epivir Ziagenavir Zeritavir Emtriva Viread
Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos (ITRNN)	Nevirapina Efavirenz Etravirina Delavirdina Rilpivirina	NVP EFV ETR DLV -	Viramune Stocrin Intelence Rescriptor Edurant
Inibidores da Protease (IP)	Indinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Lopinavir Atazanavir Darunavir Fosamprenavir Tipranavir	IDV NVF RTV SQV LPV ATV DRV FPV TPV	Crixivan Viracept Norvir Invirase Kaletra Reyataz Prezista Telzir Elodius
Inibidor da Fusão	Enfuvirtida	T-20	Fuzeon
Inibidor da Integrase (INI)	Raltegravir Elvitegravir Dolutegravir	RAL - DTG	Isentress Stribild Tivicay
Antagonista do CCR5	Maraviroque	MVQ	Celsentri

Tenofovir (TDF) – 300 mg, 1 vez ao dia
Lamivudina (3TC) – 300 mg, 1 vez ao dia
Efavirenz (EFV) – 600 mg, 1 vez ao dia
Dolutegravir (DTG) – 50 mg, 1 vez ao dia
Raltegravir (RAL) – 400 mg, 12/12 horas

Esquema clássico...

- TDF + 3TC + DTG

"A terapia inicial deve sempre incluir combinações de 3 ARV, sendo 2 ITRN/ITRNt associados a uma outra classe (ITRNN, IP/r ou INI)."

POPULAÇÃO GERAL + PRIORITARIOS (sintomáticos, gestantes, CD4 < 350, TB ativa, HBV/HCV, risco CV aumentado)

3TC + TDF + DTG Gestantes e TB ativa: fazer genotipagem!

- ✓ TDF: nefrotoxicidade
- ✓ DTG: cefaleia

INTOLERÂNCIA AO DTG/TUBERCULOSE:

3TC + TDF + EFV

- ✓ EFC: efeitos neuropsiquiátricos/rash

Dados Importantes...

TenofoVIR → AbacaVIR

TENOFOVIR:
- Tenofovir e Lamivudina são a DUPLA DINÂMICA!
- Tenofovir: **NEFROTÓXICO/REDUÇÃO DENSIDADE ÓSSEA**
- Alternativas ao TDF: abacavir > zidovudina
  - ✓ **ABACAVIR:** fazer teste HLA-B5701 por chance de reação de **HIPERSENSIBILIDADE** e usar com cautela em pacientes com risco cardiovascular elevado.
  - ✓ **ZIDOVUDINA: TOXICIDADE HEMATOLÓGICA** (evitar se Hb < 10 e neutrófilos < 1.000), toxicidade mitocontrial, **HIPERLACTATEMIA E ACIDOSE LÁCTICA, LIPOATROFIA.**

LAMIVUDINA:
- Quase isenta de efeitos colaterais! **"LAMIBUNDINHA"**

DOLUTEGRAVIR:
- Reações mais frequentes: **INSÔNIA/CEFALEIA.**
- Evitar em caso de uso de anti-convulsivantes.
- Se uso concomitante de cálcio ou magnésio, tomar 4 horas antes ou 2 horas depois do dolutegravir.
- Aumenta a concentração plasmática de metformina.
- Pode aumentar a creatinina sérica, pois diminui a secreção tubular (sem afetar a função glomerular) nas primeiras 4 semanas, mas não há dados que contraindiquem o seu uso nos casos de insuficiência renal.

RALTEGRAVIR:
- Eventos adversos pouco frequentes, mas querer a administração **2X AO DIA.** Excelente tolerabilidade!

EFAVIRENZ:
- **TONTURA, ALTERAÇÕES DO SONO, SONHOS VÍVIDOS, ALUCINAÇÕES**– costumam desaparecer após as primeiras 2-4 semanas de uso.
- Principais desvantagens: prevalência de resistência primária em pacientes virgens de tratamento e a **BAIXA BARREIRA GENÉTICA PARA O DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA.**
- Outros: hepatotoxicidade, hipersensibilidade, ginecomastia
- Pode ser substituído por Nevirapina (EfaVIrenz = NeVIrapina)

NEVIRAPINA
- Exantema e hepatotoxicidade!

RALTEGRAVIR:
- Rabdomiólise, miopatia, mialgia;
- Hepatotoxicidade;
- Erupção cutânea (rash).

LOPINAVIR/r:
- Hepatoxicidade, pancreatite, dislipidemia, diarreia.

DARONAVIR/r:
- Hepatotoxicidade, hipersensibilidade

ATAZANAVIR/r:
- Anormalidades no ECG (alarga QRS e PR), hiperbilirrubinemia indireta com icterícia, nefrolitíase

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quadro 13 – Esquema de TARV inicial preferencial para adultos

SITUAÇÃO	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	DOSE DIÁRIA	OBSERVAÇÃO
Adultos em início de tratamento[a]	TDF[b]/3TC + DTG[c]	(300mg/300mg) "2 x 1" + 50mg 1x/dia	
Coinfecção TB-HIV[d] sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)	TDF[b]/3TC/EFV	(300mg/300mg/600mg) – DFC 1x/dia	Concluído o tratamento completo para TB, poderá ser feita a mudança (switch) do EFV para DTG.
Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo[d]: **LT-CD4+ <100 céls/mm³** **Presença de outra infecção oportunista** **Necessidade de internação hospitalar/ doença grave** **Tuberculose disseminada**	TDF[b]/3TC + RAL	(300mg/300mg) "2 x 1" 1x/dia + 400mg 12/12h	Concluído o tratamento completo de TB, deverá ser feita a mudança (switch) do RAL para DTG em até 3 meses

Fonte: DIAHV/SVS/MS.
[a] Para informações atualizadas e mais detalhes sobre TARV em gestantes, consultar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais", disponível em: http://www.aids.gov.br/pcdt.
[b] TDF é contraindicado como terapia inicial em pacientes com disfunção renal pré-existente, TFGe <60 mL/min ou insuficiência renal. Uso com precaução em pacientes com osteoporose/osteopenia, HAS e DM não controladas. Se usado, ajuste de dose deve ser feita quando TFGe <50 mL/min.
[c] O DTG não é recomendado em MVHIV com possibilidade de engravidar e que não utilizem métodos contraceptivos eficazes, preferencialmente os que não dependam da adesão (DIU ou implantes anticoncepcionais) e para todas as PVHIV em uso de fenitoína, fenobarbital, oxicarbamazepina e carbamazepina. Pacientes devem ser avaliados quanto a possibilidade de troca dessas medicações a fim de viabilizar o uso do DTG.
› Antiácidos contendo cátions polivalentes (ex.: Al/Mg) devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG.
› Suplementos de cálcio ou ferro devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG. Quando acompanhado de alimentos, o DTG pode ser administrado ao mesmo tempo que esses suplementos.
› O DTG aumenta a concentração plasmática da metformina. Para manter o controle glicêmico, um ajuste na dose da metformina pode ser necessário.
[d] Realizar exame de genotipagem pré-tratamento e iniciar TARV, de forma a ajustar o esquema terapêutico posteriormente, se houver necessidade de mudança deste (não postergar início da TARV pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).

Quadro 14 – Recomendações de TARV inicial alternativa para adultos

Intolerância ou contraindicação ao DTG	Substituir o DTG[d] por EFV
Contraindicação ao TDF[b]	Se teste HLA-B*5701 negativo, substituir TDF por ABC[c] Se teste HLA-B*5701 positivo ou intolerância ao ABC, substituir o TDF por AZT
Intolerância ao EFV na coinfecção TB-HIV	Substituir o EFV por RAL

Fonte: DIAHV/SVS/MS.
[a] Realizar exame de genotipagem pré-substituição pelo EFV, de forma a ajustar o esquema terapêutico posteriormente, se houver necessidade (não postergar a troca pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).
[b] Em pacientes com infecção crônica ativa pelo HBV, deve-se substituir o TDF por outro fármaco ativo contra o HBV.
[c] O ABC deve ser usado com precaução em pessoas com RCV alto (escore de Framingham >20%). A associação ABC + 3TC + EFV também deve ser usada com precaução quando CV >100.000 cópias/mL.

Genotipagem Pré-Tratamento:

- Atualmente, recomenda-se sua realização (em PVHIV virgens de tratamento com TARV) para:
  - ✓ Pessoas que tenham se **INFECTADO COM UM PARCEIRO** em uso atual ou prévio de TARV;
  - ✓ **GESTANTES** infectadas pelo HIV;
  - ✓ Coinfecção **TUBERCULOSE**-HIV;
  - ✓ **CRIANÇAS** infectadas pelo HIV;

Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune:

- Corresponde a **PIORA CLÍNICA** apesar de **RESPONDER AO TRATAMENTO.**
- Agentes infecciosos relacionados: **HPZ, CMV, BK, micobacterium avium e criptococo.**

CRITÉRIOS PARA SUSPEITA CLÍNICA DE SÍNDROME DE RECONSTITUIÇÃO IMUNE

1. Piora da doença reconhecida ou surgimento de nova manifestação após início da TARV.
2. Presença de imunodepressão grave (contagem de CD4 < 100) antes do início ou modificação do esquema.
3. Relação temporal entre o início da TARV e o aparecimento das manifestações inflamatórias (dentro de 4-8 semanas do início da TARV).
4. Presença de resposta imune, virológica ou ambas após início da TARV.
5. Exclusão de falha terapêutica, reação adversa ou superinfecção.

- **Abordagem: MANTER A TARV!** Na maior parte dos casos, A **RESOLUÇÃO É ESPONTANEA!** Por vezes, podemos fazer **TRATAMENTO SINTOMÁTICO**, como **AINES ou CORTICOIDE (prednisona 1-2mg/kg ou equivalentes por 2 semanas) nos casos mais graves..**

Falha da TARV e Terapia de Resgate:

- O principal parâmetro para caracterizar a falha de TARV é a **FALHA VIROLÓGICA** = CV detectável após 6 meses de TARV ou modificação do tratamento ou rebote em indivíduos que haviam atingido supressão viral sob tratamento. O objetivo do tratamento é deixar a CV indetectável!
- Conceito importante: mesmo com a supressão viral máxima (CV indetectável), 15-30% das pessoas se comportam como não respondedores imunológicos, isto é, apresentam deficiência na recuperação dos níveis de CD4. Isso ocorre principalmente quando o início da TARV é tardio e quando o paciente é mais idoso.
- Importante: o surgimento de infecções oportunistas mesmo na ausência de falha virológica NÃO INDICA FALHA DA TARV. Não precisa mudar o esquema de TARV.
- Uma vez detectada a falha virológica, recomenda-se a pesquisa de resistência viral ao esquema: **GENOTIPAGEM.** São critérios para sua realização:
  - ✓ **Falha virológica confirmada em coleta consecutiva de carga viral após intervalo de 4 semanas;**
  - ✓ **Carga viral superior a 500 cópias/ml;**
  - ✓ **Uso regular de TARV por pelo menos 6 meses.**

3. PROFILAXIA DA INFECÇÃO

Profilaxia pós-exposição de risco (PEP):

→**Exposição de risco até 72h (idealmente 2h)? Fazer TR1 + TR2!**

Obs: saliva, suor, lágrimas, urina, fezes não são fonte de contaminação!

- **Fontes infectantes:** sangue, secreção genital, líquidos (serosa [pleural, pericárdico], líquor, amniótico)

Obs: urina não é fonte de contaminação, mas se houver hematúria passa a ser!

- **Risco:** percutânea, mucosa, pele não íntegra, mordedura com sangue

→**Avaliar paciente-fonte e exposto (teste rápido)**

- **Exposto (+) ou fonte (-) = não fazer profilaxia**

Obs: exceção se faz se a fonte tiver história de exposição de risco nos últimos 30-90 dias, se utilizado teste com fluido oral (possibilidade de falso-negativo durante a janela imunológica).

- **Exposto (-) e fonte (+ ou desconhecida) = profilaxia por 28 DIAS com TDF (tenofovir) + 3TC (lamivudina) + DTG (dolutegravir)**
  - ✓ Alternativa ao TDF: AZT (zidovudina)
  - ✓ Alternativa ao DTG: ATV/r (atazanavir/ritonavir)
  - ✓ Alternativa ao ATV/r: DRV/r (daronavir/ritonavir)

Obs: caso a fonte seja previamente infectada pelo HIV e em uso de TARV, é importante pensar na presença de cepas virais resistentes, mas a genotipagem não ficaria pronto a tempo. Nesses casos, utilizar o teste feito nos últimos 12 meses para adequar a escolha do esquema.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Profilaxia Pós-Exposição (PEP)

(1) AVALIAR ACIDENTE

- **Tempo:** **ATÉ 72H (IDEAL = 2H)**
- **Material infectante:** sangue, secreção genital, líquidos (serosa, líquor...)

(2) AVALIAR FONTE E EXPOSTO COM TESTE RÁPIDO:

- **Exposto (+) ou Fonte (-):** não fazer profilaxia
- **Exposto (-) e Fonte (+) ou desconhecida:** profilaxia por **28 dias**

(3) ESQUEMAS:

- **OS MESMOS DO TRATAMENTO!**
- **Se intolerância ao DTG: 3TC + TDF + ATAZANAVIR**

Profilaxia Pré-Exposição (PrEP)

INDICAÇÕES

- **Homens que fazem sexo com homens**
- **Transsexuais**
- **Profissionais do sexo**
- **Casais discordantes**

ESQUEMA:

TDF + EMTRICITABINA (FTC)

- Detalhe: para **relações anais**, são necessários cerca de 7 dias de uso de PrEP para alcançar a proteção e, **para as vaginais**, aproximadamente 20 dias.
- O esquema é uma dose fixa combinada de **TDF/FTC (300/200mg).**
- Deve haver avaliação do histórico de fraturas patológicas (mão está indicada a realização rotineira de densitometria óssea, mas aqueles com histórico de fraturas devem ser avaliados pelo especialista antes da decisão de iniciar o uso de PrEP).

4. MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Prevenção de Doenças Oportunistas

- Pacientes infectados pelo HIV **podem receber TODAS AS VACINAS** do calendário nacional, **desde que não apresentem deficiência imunológica importante (CD4 < 200).**
- É importante lembrar que as vacinações podem causar variações transitórias da carga viral do HIV. Desse modo, exames de rotina não devem coincidir com as vacinações. Esperar 30 dias de intervalo!

VACINA	RECOMENDAÇÃO
Tríplice viral	Duas doses em suscetíveis até 29 anos, com LT-CD4+ > 200 cél/mm³ Uma dose em suscetíveis entre 30 e 49 anos, com LT-CD4+ > 200 cél/mm³
Varicela[a]	Duas doses com intervalo de três meses em suscetíveis, com LT-CD4+ >200 cél/mm³
Febre amarela[b]	Individualizar o risco/benefício conforme a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica da região. Vacinar quando LT-CD4+ >200 cél/mm³
Dupla do tipo adulto (dT)	Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos
Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	Duas doses (0, 2 meses) em menores de 19 anos não vacinados
Hepatite A	Duas doses (0 e 6 a 12 meses) em indivíduos suscetíveis à hepatite A (anti-HAV negativo) portadores de hepatopatia crônica, incluindo portadores crônicos do vírus da hepatite B e/ou C
Hepatite B	Dose dobrada recomendada pelo fabricante, administrada em quatro doses (0, 1, 2 e 6 a 12 meses) em todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (anti-HBc negativo, anti-HBs negativo)
Streptococcus pneumoniae (23-valente)	Duas doses com intervalo de cinco anos, independentemente da idade
Influenza	Uma dose anual da vacina inativada contra o vírus influenza
Vacina papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – HPV quadrivalente	Indivíduos entre 9 e 26 anos, desde que tenham contagem de LT-CD4+ >200 cél/mm³. Vacina administrada em três doses (0, 2 e 6 meses)

Fonte: PNI/SVS/MS.
[a] Existem poucos dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis à varicela. É contraindicada em gestantes.
[b] Contraindicada em gestantes.

Contagem de LT-CD4+ (percentual)	Recomendação para uso de vacinas com agentes vivos atenuados
>350 cél/mm³ (>20%)	Indicar o uso
200-350 cél/mm³ (15%-19%)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de decisão
<200 cél/mm³ (<15%)	Não vacinar

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

ATENÇÃO!

- **HBV:** **se fonte (+) e exposto susceptível, vacina + imunoglobulina em até 7 dias**
- **HCV:** **não há profilaxia indicada**

Obs: O RISCO DE TRANSMISSÃO PERCUTÂNEA É MUITO MAIOR NA HEPATITE B DO QUE NO HIV! HIV 0,3% > HCV 1-2% > HBV 10-30%

Profilaxias

CD4 < 200 ou Candidíase oral ou Febre > 2 semanas	PCP	SMZ-TMP
CD4 < 100 e IgG +	NEURO TOXOPLASMOSE	SMZ-TMP
CD4 < 50	MAC Micobacteriose atípica	Azitromicina (MACrolideo)
PPD ≥ 5/IGRA positivo ou Contactante de bacilífero ou RX com cicatriz ou PPD reator prévio	TB	Rifapentina + Isoniazida

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

PROFILAXIA PRIMÁRIA

AGENTE	INDICAÇÃO	1ª ESCOLHA	ALTERNATIVAS	CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO
Pneumocystis jiroveci	**LT-CD4+ <200 cél/mm³** (ou <14%) ou presença de candidíase oral ou febre indeterminada com mais de duas semanas de duração ou doença definidora de aids	SMX-TMP (800/160mg) 3x/semana	Dapsona 100mg/dia	Boa resposta à TARV com **manutenção de LT-CD4+ >200 cél/mm³ por mais de 3 meses** Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ <200 cél/mm³
Toxoplasma gondii	LT-CD4+ <100 cél/mm³ e IgG anti T. gondii reagente	SMX-TMP (800/160mg) 1x/dia	Dapsona 50mg/dia + pirimetamina 50mg/semana + ácido folínico 10mg 3x/semana ou clindamicina 600mg 3x/dia + pirimetamina 25-50mg/dia + ácido folínico 10mg 3x/semana	Boa resposta à TARV com **manutenção de LT-CD4+ >200 cél/mm³ por mais de 3 meses** Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ <100 cél/mm³
Mycobacterium tuberculosis (tuberculose latente)	PT >5mm ou história de contato com paciente bacilífero ou Rx de tórax com cicatriz de TB sem tratamento prévio	Isoniazida 5mg/kg/dia (dose máx. 300mg/dia) - a associação com piridoxina 50mg/dia pode reduzir o risco de neuropatia ou rifampicina na dose de 10 mg/kg (dose máxima de 600 mg/dia)		Duração de 6-9 meses para isoniazida (preferencialmente a utilização de 270 doses em 9-12 meses) ou 4 meses para rifampicina
Complexo *Mycobacterium avium*	LT-CD4+ <50 cél/mm³	Azitromicina 1.200-1.500mg/semana	Claritromicina 500mg 2x/dia	Boa resposta à TARV com **manutenção de LT-CD4+ >100 cél/mm³ por mais de 3 meses** Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ <50cél/mm³
Cryptococcus sp.	Não se indica profilaxia primária para criptococose e histoplasmose			
Histoplasma capsulatum	Evitar situações de risco, tais como entrar em cavernas ou se expor a fezes de pássaros e morcegos			
Citomegalovírus	Não se indica profilaxia primária Recomenda-se diagnóstico precoce de retinopatia por meio de fundoscopia rotineira em PVHIV com LT-CD4+ <50 cél/mm³			
Herpes simplex	Não se indica profilaxia primária			

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

PROFILAXIA SECUNDÁRIA

AGENTE	1ª ESCOLHA	ALTERNATIVAS	CRITÉRIO DE SUSPENSÃO
Pneumocystis jiroveci	SMX-TMP (800/160mg) 3x/semana	Dapsona 100mg/dia	Boa resposta à TARV com **manutenção de LT-CD4+ >200 cél/mm³ por mais de 3 meses**
Toxoplasma gondii	**Peso <60kg:** Sulfadiazina 500mg 4x/dia + pirimetamina 25mg 1x/dia + ácido folínico 10mg 1x/dia **Peso >60kg:** Sulfadiazina 1.000mg 4x/dia + pirimetamina 50mg 1x/dia + ácido folínico 10mg 1x/dia	SMX-TMP (800/160mg) 2x/dia ou clindamicina 600mg 3x/dia + pirimetamina 25-50mg 1x/dia + ácido folínico 10mg 1x/dia (acrescentar cobertura profilática para PCP)	Boa resposta à TARV com **manutenção de LT-CD4+ >200 cél/mm³ por mais de 6 meses**
Complexo *Mycobacterium avium*	Claritromicina 500mg 2x/dia + etambutol 15mg/kg/dia (máx. 1.200mg/dia)	Azitromicina 500mg 1x/dia + etambutol 15mg/kg/dia (máx. 1.200mg/dia)	**Após um ano de tratamento para MAC, na ausência de sintomas e LT-CD4+ >100 cél/mm³ por mais de 6 meses** Reintroduzir se LT-CD4+ <100 cél/mm³
Cryptococcus sp.	Fluconazol 200mg 1x/dia	Itraconazol 200mg 2x/dia ou anfotericina B desoxicolato 1mg/kg 1x/semana	**Término do tratamento de indução e consolidação e pelo menos 1 ano de manutenção, assintomático e LT-CD4+ >200 cél/mm³ por mais de 6 meses**
Isospora belli	SMX-TMP (800/160mg) 3x/semana	Pirimetamina 25mg 1x/dia + ácido folínico 10mg 3x/semana	Não há recomendação específica. No entanto, indica-se a suspensão da profilaxia com LT-CD4+ **>200 cél/mm³ por mais de 3 meses**
Citomegalovírus (apenas para retinite, não indicada rotineiramente para doença gastrointestinal)	Ganciclovir EV 5mg/kg/dia 5x/semana	Foscarnet 90-120mg/kg 1x/dia	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ >100 cél/mm³ por mais de 3-6 meses

O que fazer em caso de profilaxia para PCP e toxoplasmose, já que os esquemas são semelhantes?

- Segundo o MS, **O USO DIÁRIO DE SMZ-TMP OFERECE COBERTURA PROFILÁTICA PARA OS DOIS**. Como alternativa, poderíamos utilizar o esquema dapsona e pirimetamina. Em caso de tratamento/profilaxia para toxoplasmose com associação de sulfadiazina e pirimetamina, há proteção para PCP incluída. Contudo, na vigência de tratamento com clindamicina e pirimetamina, deve-se acrescentar cobertura profilática para PCP.

Manifestações Sistêmicas

"Devemos dominar 3 compartimentos: manifestações neurológicas, respiratórias e gastrointestinais!"

Manifestações Respiratórias:

Pneumocistose (PCP) "Se restringe ao pulmão"

Conceitos:

- Causada pelo **PNEUMOCYTIS JIROVECCI** (fungo)
- **CD4 < 200, CANDIDÍASE** (+ comum com um bom grau de imunodepressão)

Clínica:

- **ARRASTADA, TOSSE SECA, HIPOXEMIA, LDH > 500** (↑S↓E)

Obs: embora o acometimento pulmonar seja o clássico, outras manifestações também podem ocorrer, principalmente naqueles que usam pentamidina inalatória como profilaxia ("protege o pulmão, mas esquece o resto"). Exemplo: envolvimento óptico por uma massa polipóide no canal auditivo externo, bem como lesões oftalmológicas da coróide, hipoplasia de MO, obstrução intestinal, etc.

Exames complementares:

- **RX: INFILTRADO BILATERAL, PNEUMATOCELE, NORMAL...**

Obs: com o avançar do quadro, o exame radiológico revelará um infiltrado difuso e bilateral, sendo menos comum em pacientes com AIDS o clássico padrão de densidade na região Peri-hilar que avança para as bases. Em geral, os ápices pulmonares são poupados.

- **SEM LINFONODOMEGALIA HILAR OU DERRAME PLEURAL!**

"Pode acontecer tudo, mas isso não!"

Diagnóstico:

- **ESCARRO (LAVADO OU BIÓPSIA** → ambos com boa S/E)

-- O grande diagnóstico diferencial é a TUBERCULOSE! Pensar em tuberculose se QUALQUER NÍVEL DE CD4 (alto ou baixo), lesão em ÁPICE. O tratamento é com RIPE 6 meses.

-- Se tuberculose + HIV: iniciar RIPE e só acrescentar a TARV 2-8 semanas depois (síndrome de reconstituição imune) → "Quando você trata o HIV e o CD4 aumenta, esse CD4 passa a responder contra a infecção pelo BK de forma tão intensa que pode ser prejudicial ao paciente."

Obs: a principal causa de óbito no HIV+ é a tuberculose!

Obs: tratar primeiro a emergência médica, que é a tuberculose!

Tratamento:

- Frente a um caso suspeito, iniciar o tratamento empírico!
- Droga de escolha: **SMZ-TMP!** Efeitos adversos: rash cutâneo e supressão de MO apresentam incidência elevada (20-85%).
- **Se quadro leve-moderado (PaO2 ≥ 70): SMZ + TMP** com 15-20mg de TMP/kg/dia VO a cada 6 ou 8 horas por 21 dias. O regime alternativo para casos de intolerância à sulfa é clindamicina 300mg VO a cada 6 horas + primaquima 15-30mg VO 1x ao dia por 21 dias.
- **Se quadro moderado-grave (PaO2 < 70):** preferir via EV. Trocar para VO somente quando melhora clínica. Fazer **SMZ + TMP** com 15-20mg/kg de TMP EV a cada 6 ou 8 horas por 21 dias. Clindamicina 600mg EV 6/6 ou 8/8h + primaquina 15-30mg VO 1x ao dia ou pentamidina 4mg/kg/dia EV por 21 dias são alternativas no caso de intolerância a sulfa. **Sempre fazer CORTICOIDE nesses casos** (ou se gradiente alveolocapilar > 35mmHg. O esquema recomendado é prednisona 40mg VO 2x/dia por 5 dias, seguido de 40mg VO 1x/dia por 5 dias, seguido de 20mg VO 1x/dia por 11 dias. Alternativamente, pode-se usar a metilprednisolona EV equivalente a 75% da dose da prednisona.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- O principal critério de mau prognóstico é a HIPOXEMIA.
- **Profilaxia primária: todos com CD4 < 200 (ou < 15% dos linfócitos totais), candidíase orofaríngea ou FOI > 2 semanas.**
- **Profilaxia secundária: todos que já tiveram PCP.**
  - ✓ A droga de esoclha também é o **SMZ-TMP VO**, numa dose de 800/160mg 3x por semana. Esse esquema também protege contra a toxo (se diariamente) e alguns patógenos respiratórios. Se não tolerar, podemos tentar dapsona ou pentamidina inalatória.

ACHADOS QUE PODEM DIFERENCIAR		
ACHADOS	**JIROVECI**	**BACTERIANAS**
CD4	< 200	Qualquer valor
SINTOMAS	Tosse ñ produtiva	Tosse produtiva, escarro purulento
DURAÇÃO	Tipicamente semanas	Tipicamente 3-5 dias
SINAIS	50% pulmões limpos	Achados focais
TESTES LAB	Leucometria variável LDH elevada	Leucocitose LDH variável
RADIOGRAFIA DE TÓRAX		
DISTRIBUIÇÃO	Difusa > focal	Focal > difusa
LOCALIZAÇÃO	Bilateral	Unilateral, segmentar/lobar
PADRÃO	Reticular-granular, intersticial	Alveolar
PNEUMATOCELES	15-20%	Raro
DERRAME PLEURAL	Muito raro	25-30%

ATENÇÃO!

- **ASPERGILOSE INVASIVA NÃO É DOENÇA DEFINIDORA DE AIDS** e não costuma ser vista nesses pacientes, a menos que utilizem corticóides ou tenham neutropenia associada. Quando ocorre, tem aspecto diferente do habitual, cursando com traqueobronquite de aspecto pseudomembranoso.

Tuberculose

SITUAÇÃO	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	DOSE DIÁRIA	OBSERVAÇÃO
Adultos em início de tratamento[a]	TDF[b]/3TC + DTG[c]	(300mg/300mg) "2 x 1" + 50mg 1x/dia	
Coinfecção TB-HIV[d] sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)	TDF[b]/3TC/EFV	(300mg/300mg/600mg) – DFC 1x/dia	Concluído o tratamento completo para TB, poderá ser feita a mudança (switch) do EFV para DTG.
Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo[d]: **LT-CD4+ <100 céls/mm³** **Presença de outra infecção oportunista** **Necessidade de internação hospitalar/ doença grave** **Tuberculose disseminada**	TDF[b]/3TC + RAL	(300mg/300mg) "2 x 1" 1x/dia + 400mg 12/12h	Concluído o tratamento completo de TB, deverá ser feita a mudança (switch) do RAL para DTG em até 3 meses

Fonte: DIAHV/SVS/MS.
[a] Para informações atualizadas e mais detalhes sobre TARV em gestantes, consultar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais", disponível em: http://www.aids.gov.br/pcdt.
[b] TDF é contraindicado como terapia inicial em pacientes com disfunção renal pré-existente, TFGe <60 mL/min ou insuficiência renal. Uso com precaução em pacientes com osteoporose/osteopenia, HAS e DM não controladas. Se usado, ajuste de dose deve ser feita quando TFGe <50 mL/min.
[c] › O DTG não é recomendado em MVHIV com possibilidade de engravidar e que não utilizem métodos contraceptivos eficazes, preferencialmente os que não dependam da adesão (DIU ou implantes anticoncepcionais) e para todas as PVHIV em uso de fenitoína, fenobarbital, oxicarbamazepina e carbamazepina. Pacientes devem ser avaliados quanto à possibilidade de troca dessas medicações a fim de viabilizar o uso do DTG.
› Antiácidos contendo cátions polivalentes (ex.: Al/Mg) devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG.
› Suplementos de cálcio ou ferro devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG. Quando acompanhado de alimentos, o DTG pode ser administrado ao mesmo tempo que esses suplementos.
› O DTG aumenta a concentração plasmática da metformina. Para manter o controle glicêmico, um ajuste na dose da metformina pode ser necessário.
[d] Realizar exame de genotipagem pré-tratamento e iniciar TARV, de forma a ajustar o esquema terapêutico posteriormente, se houver necessidade de mudança deste (não postergar início da TARV pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).

Conceitos Importantes:

- Em relação ao diagnóstico, a **análise do escarro** (1) é mais rápida, porém menos sensível que a cultura e, embora a negatividade deste exame não exclua a possibilidade de TB, ela sugere que a infecção, se presente, é leve; (2) não consegue distinguir entre o BK e outras micobactérias.
- Nos casos de coinfecção HIV-TB:
  - ✓ **Iniciar TARV até 2 semanas se CD4 < 50** (!!!)
  - ✓ **Iniciar TARV após 8 semanas se CD4 > 50**
  - ✓ Iniciar imediatamente se já estiver com TARV em uso
- A rifampcina é um potente indutor do citocromo P450 e por esse motivo reduz drasticamente as concentrações plasmáticas dos inibidores da protease (IP) e inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN), sobretudo os primeiros. Assim, **A COMBINAÇÃO DE RIFAMPCINA E INIBIDORES DA PROTEASE DEVE SER EVITADA!**
- Caso, no esquema, tenha que ser utilizado obrigatoriamente um IP, o MS recomenda a utilização de **IP potencializados pelo ritonavir (IP/r) e a troca da rifampcina pela rifabutina**. As principais opções de IP seriam atazanavir, fosamprenavir, lopinavir e darunavir.
- Se fez o esquema com EFZ ou RAL, pode **trocar depois para DTG se preencher os seguintes critérios:**
  - ✓ Estar em seguimento clínico e uso de TARV regularmente;
  - ✓ Estar com CV indetectável;
  - ✓ Ser esclarecido quanto a troca.
- Lembrando: a **GENOTIPAGEM PRÉ-TRATAMENTO ESTÁ INDICADA PARA TODO PACIENTE COINFECTADO TB-HIV!**
- Em relação a profilaxia**: A RIFAMPCINA ESTÁ CONTRAINDICADA SE O PACIENTE ESTIVER EM USO DE IP OU DOLUTEGRAVIR.**

Micobacteriose Atípica (MAC)

Conceitos:

- A porta de entrada para esses micro-organismos são o **TRATO RESPIRATÓRIO e o TRATO GASTROINTESTINAL!**
- Estão prsentes no **SOLO e na ÁGUA!**
- O passado de infecção pelo M. tuberculosis pode reduzir o risco de infecção por MAC!
- É uma complicação tardia, geralmente com **CD4 < 50!**

Clínica:

- **FEBRE, PERDA PONDERAL e SUDORESE NOTURNA**! Parece TB miliar!

Exames Complementares:

- **RX: INFILTRADO MILIAR** predominando em **BASES** em 25% dos casos.
- **ANEMIA e AUMENTO DE FOSFATASE ALCALINA.**

Diagnóstico:

- **HEMOCULTURA OU CULTURA DE TECIDOS ENVOLVIDOS**. Um grande número de micro-organismos geralmente é identificado na medula óssea.

Tratamento:

- MACROLÍDEO (claritromicina) + ETAMBUTOL. Em caso de doença extensa, podemos acrescentar uma terceira droga (rifabutina, ciprofloxacino ou amicacina).

Histoplasmose "Não se restringe ao pulmão"

- Hepatoesplenomegalia/pancitopenia/lesões cutâneas.

"Não se restringe ao pulmão!"

- LDH > 1.000 (cuidado para não confundir com PCP = esses achados mais sistêmicos falam mais a favor de histoplasmose).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Sarcoma de Kaposi

Conceitos:

- Pode ocorrer com **qualquer contagem de CD4!**
- Relacionado ao **HERPES-8**

Clínica:

- **LESÕES VIOLÁCEAS**
- **"PPGG"** = lesões violáceas em pele, pulmão, gastro e gânglio

Exames Complementares:

- RX: infiltrado bilateral nos lobos inferiores, padrão nodular difuso, **DERRAME PLEURAL (70%) SANGUINOLENTO** e com citologia negativa; **LINHAS B DE KERLEY (70%)**, adenopatia hilar ou mediastinal.

Diagnóstico:

- Pacientes com os achados acima devem ser submetidos a **BRONCOFIBROSCOPIA** como parte da investigação. A visualização das lesões traqueobrônquicas confirma o diagnóstico e o **LBA** serve para excluir infecções oportunistas concomitantes.
- Diagnóstico diferencial: angiomatose bacilar (pode aparecer em um paciente mais imunocompetente)

Tratamento:

- **O TRATAMENTO ESPECÍFICO FICA DIRECIONADO PARA AQUELES EM QUE A DOENÇA SEJA PERSISTENTE, CURSANDO COM DESCONFORTO OU LESÕES ESTÉTICAS SIGNIFICATIVAS, BEM COMO DIFICULDADES NA DEGLUTIÇÃO OU RESPIRAÇÃO**. Pode fazer: irradiação local, vimblastina intralesional, ácido 9-cistiretinoico tópico ou crioterapia. IFN ou QT fica reservado para aqueles com grande número de lesões e acometimento visceral.

Linfoma Não-Hodgkin

- A chance de desenvolvimento no HIV+ é **120X MAIOR!** Lembra sempre que aqui tem **SINTOMAS B!** Os principais são:
  - ✓ Linfoma **IMUNOBLÁSTICO** (subtipo difuso de grandes células B) – 60%: as duas variantes principais são o **EFUSIVO PRIMÁRIO** (serosas) e o **PLASMOCÍTICO** (cavidade oral). Acomete pacientes **MAIS VELHOS!**
  - ✓ Linfoma de **BURKITT** – 20%: geralmente **não é visto em quem não tem coinfecção com o HIV**! É mais comum em **JOVENS!**
  - ✓ Linfoma **PRIMÁRIO DO SNC** – 20%: mais importante em provas. Veremos adiante.

Pneumonia Intersticial Idiopática

- Se apresenta de duas formas em pacientes HIV+:
  - ✓ **Pneumonite Intersticial Linfoide (PIL):** acomete principalmente crianças e é rara em adultos. Tratamento com TARV e corticoides.
  - ✓ **Pneumonite Intersticial Não-Específica (PINE):** tem sido observada somente em pacientes não tratados. O processo geralmente é autolimitado e não precisa de terapia específica.

Hipertensão Pulmonar

- Pode ocorrer em cerca de **0,5% dos pacientes**. A TARV não interfere no tratamento específico.

Angiomatose bacilar

- Causada pela Bartonellahenselae (mesmo agente da doença da arranhadura do gato). "Se a gata me arranha, eu bartonella."

Manifestações Neurológicas:

"O HIV pode lesar qualquer local do sistema nervoso: encéfalo, ME, nervo periférico, meninge... De todas essas, as mais importantes são: encefalite e meningite"

Meningite Criptocócica "Meningite + HIV = criptococo!"

Conceitos:

- **GERALMENTE** associada a contagens de **CD4 < 100.**

Clínica:

- **SUBAGUDA, FEBRE, CEFALEIA, CONFUSÃO MENTAL**
- Convulsões e déficit focal NÃO são esperados!
- Além da meningite, outros achados seriam o desenvolvimento de **CRIPTOCOCOMAS** e **ALTERAÇÃO DE NERVOS CRANIANOS**. Encontraremos alterações pulmonares em 30% dos pacientes. Manifestações menos comuns incluem: lesões cutâneas (semelhantes ao molusco contagioso), linfadenopatia, úlceras na língua e no palato, artrite, gastroenterite, miocardite e prostatite.

Diagnóstico:

- **PUNÇÃO LOMBAR!**
  - -- **↑PRESSÃO LIQUÓRICA (!)**

"Os antígenos do fungo entopem as granulações aracnoideas!"

  - -- **↑CELULARIDADE (PREDOMÍNIO DE MONONUCLEARES)**
  - -- **↑PROTEÍNA**
  - -- **↓GLICOSE**

"Esse perfil é semelhante ao da meningite tuberculosa!"

Achados específicos:

- -- **TINTA NANQUIM:** formas arredondadas, agrupadas... **S 60-80%**
- -- Agente criptocócico **(LÁTEX) S 95%**
- -- Cultura

Tratamento:

- **ANFO-B 2-3 SEMANAS + FLUCONAZOL 8-10 SEMANAS!**
- **PUNÇÕES LIQUÓRICAS DE REPETIÇÃO** podem ser necessárias!
  - ✓ **Indução: ANFOTERICINA B** na dose de 0,7 – 1,0 mg/kg/dia, com máximo de 50mg/dia **COM OU SEM FLUCITOSINA** na dose de 100 – 150 mg/kg/dia (não disponível no Brasil).
  - ✓ **Manutenção: FLUCONAZOL** por 8-10 semanas.
  - ✓ Nos casos de menor gravidade ou quando há contraindicação ao uso de anfotericina: fluconazol na dose de 400mg/dia por 6-10 semanas.

Medidas preventivas para a toxicidade da anfotericina:

- ✓ **Antes da administração: 1L SF0,9% + 01 amp KCL 19,1% em 2-4 horas;**
- ✓ **Após a administração: dieta rica em potássio e suplementação com KCL VO 8mEq 2x/dia.**

Manejo da hipertensão intracraniana:

- ✓ **Se pressão de abertura > 25cmH2O** e estiverem presentes sinais de edema cerebral, esta deve ser reduzida em 50% da pressão inicial por meio de **punção lombar de alívio** (PL) (normalmente com retirada de 20-30ml de LCR).
- ✓ A PL deve ser **repetida diariamente até estabilização da pressão intracraniana** (PIC).
- ✓ Na presença de PIC estável e normal em duas aferições consecutivas, recomenda-se PL semanal para monitoramento da resposta terapêutica.
- ✓ Se PIC se mantiver persistentemente elevada após 2 semanas de PL diária, considerar abordagem neurocirúrgica para derivação liquórica.
- ✓ Manitol ou acetazolamida **NÃO** devem ser utilizados no manejo de HIC secundária a criptococose.

Profilaxia secundária:

- ✓ **FLUCONAZOL 200MG/DIA** até CD4 > 100-250 por 6 meses após o fim do tratamento, na ausência de sintomas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Meningite Asséptica

- Lembrar que os pacientes HIV+ podem ter meningite asséptica, sobretudo na **FASE INICIAL** da infecção. É uma condição difícil de diferenciar de outras meningites virais. Caracterizada por **PLEOCITOSE LINFOCÍTICA, PROTEINA ELEVADA e GLICOSE NORMAL.** Nervos cranianos podem ser acometidos concomitantemente. Trata-se geralmente de uma **CONDIÇÃO AUTOLIMITADA** que resolve dentro de 2-4 semanas.

Encefalite (lesão focal)

Neurotoxoplasmose "Lesão focal (parece AVE)+ HIV = neurotoxo!"

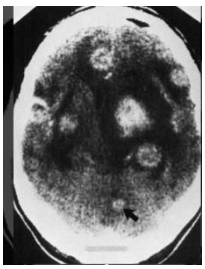
Conceitos:

- Surge geralmente quando **CD4 < 200**

Clínica:

- **HEMIPARESIA, CONVULSÃO, AFASIA**
- Além disso, o paciente também pode apresentar febre, cefaleia, confusão e rebaixamento do nível de consciência.

Diagnóstico:



- Clínico-radiológico (**LESÕES HIPODENSAS + EDEMA PERILESIONAL + REALCE DO CONTRASTE EM ANEL PREFERENCIALMENTE EM NÚCLOES DA BASE** → achados típicos, mas não patognomônicos, de neurotoxoplasmose. O diagnóstico definitivo sai apenas com biópsia).
- A pesquisa de **PCR no LCR e SOROLOGIA para toxoplasmose** também são úteis! Entenda!
  - ✓ **Lesão com efeito de massa** = neurotoxo ou linfoma!
  - ✓ **Efeito de massa + sorologia negativa para toxo: pesquisar EBV no LCR ou realizar biópsia cerebral.**
  - ✓ **Efeito de massa + sorologia positiva para toxo: iniciar prova terapêutica.** Ocorre melhora em 1-2 semanas.

Tratamento:

- **SULFADIAZINA + PIRIMETAMINA (+ ÁCIDO FOLÍNICO) por 4-6 SEMANAS.**
- Nos casos de EDEMA CERBRAL DIFUSO/EFEITO DE MASSA, usar **CORTICOIDES** (somente, e somente nesses casos!).
- Não há indicação do uso de anticonvulsivantes profiláticos!
  - ✓ Sulfadiazina 100 mg/kg/dia de 6/6h com máximo de 6g/dia.
  - ✓ Pirimetamina 200mg no 1º dia e 50-75mg 1x/dia
  - ✓ Ácido folínico 10mg/dia. Prescrito pois as duas outras drogas antagonizam a di-hidro-folato-redutase, que converte o folato em sua forma ativa (o próprio ácido folínico).
  - ✓ **Os principais efeitos colaterais são anemia megaloblástica (evitada com o ácido folínico), mielotoxicidade e rash cutâneo.**
  - ✓ Alternativas: clindamicina + pirimetamina; bactrim; etc

-- Se não melhorar em até 14 dias: PENSAR EM LINFOMA 1º DO SNC

Profilaxia Primária:

- Recomendada para indivíduos com **SOROLOGIA POSITIVA PARA TOXOPLASMOSE E CD4 < 100.** O esquema é semelhante para pneumocistose, mas com **DOSES DIÁRIAS** de **BACTRIM + ÁCIDO FOLÍNICO**. É por isso, inclusive, que pouco se lembra dessa profilaxia, uma vez que quando o CD4 chega a 100, o indivíduo já iniciou a profilaxia para PCP.

Profilaxia Secundária:

- Recaídas são comuns e a profilaxia secundária é importante! Fazer com o **MESMO ESQUEMA TERAPÊUTICO**, mas com **DOSES MAIS BAIXAS (SULFADIAZINA 1G 12/12H + PIRIMETAMINA 25MG/DIA + ÁCIDO FOLÍNICO 10MG/DIA**).

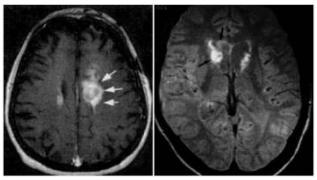
IMPORTANTE!

- Ambas as profilaxias podem ser suspensas após exame de CD4 > 200 no período de 3-6 meses, respectivamente, após o início da TARV!

- A não ser que haja ameaça de herniação cerebral, a corticoterapia deve ser evitada no caso de suspeita de neurotoxoplasmose, pois seus efeitos benéficos no edema podem provocar melhora no linfoma e confundir o diagnóstico!

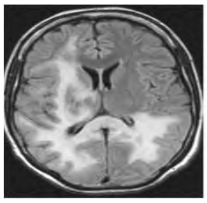
Linfoma primário do SNC "Neurotoxo que não melhorou"

- Achados radiológicos quase idênticos aos da neurotoxoplasmose
- **Pode ajudar a diferenciar...**



  -- **CD4 < 50**
  -- PCR do líquor: identifica o **EBV** (!!!)
  -- Diagnóstico definitivo somente com **BIÓPSIA.**
  -- Prognóstico ruim (a terapia é com **RT PALIATIVA**).
  -- Sobrevida em 2 anos de apenas 29%

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) "Vários focos"



- Se forem **VÁRIOS FOCOS** progressivos e que acometem a substância branca (**EX: AFASIA + DISTÚRBIO VISUAL): LEMP**
- Para ver substância branca, é melhor RNM: **HIPERINTENSIDADE EM T2** ("hiperintensidade em T lemp")
- Há **PREDILEÇÃO PELOS LOBOS OCCIPITAL E PARIETAL.**
- Relacionada ao **vírus JC**
- Tratamento: **TARV.** Pode haver piora paradoxal após o início do tratamento, por síndrome de reconstituição imune.

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DA NEUROIMAGEM

(1) TOXOPLASMOSE: múltiplas lesões envolvendo o córtex ou núcleos da base, circundados por edema e com reforço pós-contraste em forma de anel.

(2) LINFOMA CEREBRAL: uma ou duas lesões, de limites menos precisos, com reforço pós-contraste, localizadas na substância branca adjacente aos ventrículos.

(3) LEMP: sem realce pós-contraste, sem efeito de massa e localizada na substância branca.

Encefalite (lesão difusa)

Encefalopatia pelo HIV "Demência"

- Tríade: **PERDA COGNITIVA + ALTERAÇÃO COMPORTAMENTAL + ALTERAÇÃO MOTORA**
- Como diferença para demências mais corticais (ex: Alzheimer), aqui o paciente **NÃO COSTUMA APRESENTAR AFASIA, APRAXIA e AGNOSIA.** Por isso é considerada como uma **DEMÊNCIA SUBCORTICAL.**
- Diagnóstico diferencial: **Encefalite por CMV**
  - ✓ Como dica, devemos atentar para o fato de que **DELIRIUM, CONFUSÃO MENTAL e ANORMALIDADES FOCAIS** são mais frequentes na encefalite por CMV!
- Tratamento: **TARV**.
- Uma característica importante é a **MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA DE FORMA RÁPIDA** com o uso dessas drogas.

Mielopatias

- As mielopatias estão presentes em 20% dos pacientes com AIDS, geralmente em associação com a encefalopatia pelo HIV e distúrbios cognitivos. O tratamento é apenas **SUPORTE!** São principalmente 3 padrões de lesão:

(1) **MIELOPATIA VACUOLAR**, a causa mais comum. A disfunção da medula espinhal desenvolve-se de forma gradual e semelhante a deficiência de vitamina B12, com **DEGENERAÇÃO COMBINADA DA MEDULA: CORDÃO POSTERIOR + SISTEMA PIRAMIDAL)**, com anormalidades da marcha, queixas sensoriais em MMII e anormalidades esfincterianas. Os sinais neurológicos incluem paraparesia espástica, hiper-reflexia, resposta extensora plantar e anormalidades leves da sensibilidade.

(2) **Ataxia sensitiva pura**

(3) **Disestesia e parestesias do MMII.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Neuropatias Periféricas

- Principal: **POLINEUROPATIA SENSORIAL DISTAL SIMÉTRICA RELACIONADA AO HIV (PDS)**, mais encontrada em mais velhos e com CD4 baixo. A terapia sintomática com uso de gabapentina, carbamazepina, antidepressivos tricíclicos e analgésicos.
- Pacientes **VIRGENS DE TRATAMENTO PODEM RESPONDER A TARV.**
- Devemos lembrar que as neuropatias também podem ocorrer nas fases mais iniciais, algumas vezes conferindo um aspecto semelhante a síndrome de Guillain-Barre.
- Didanosina, zalcitabina, estavudina, metronidazol e dapsona são drogas que podem causar neuropatia.

Manifestações Gastrointestinais:

"Pode haver lesão da boca até o ânus, mas esôfago e intestino são mais importantes! No esôfago, as lesões são semelhantes às da boca; no intestino, geralmente os agentes não são da comunidade."

Esôfago

→ Queixa: **ODINOFAGIA/DISFAGIA**

LEMBRE! NÃO PRECISA PEDIR ENDOSCOPIA PARA TODO PACIENTE COM DISFAGIA/ODINOFAGIA! Só está indicada nos casos de sintomas atípicos ou falha terapêutica.

Candidíase

OROFARÍNGEA

- Formas leves-moderadas: **FLUCONAZOL** 100mg/dia por 7-14 dias **OU NISTATINA ORAL** 4-5x/dia. Dá-se preferência ao fluconazol para formas mais acentuadas de candidíase, em razão da menor recidiva.

ESOFÁGICA

- O tratamento de escolha é **FLUCONAZOL** 200-400mg/dia VO ou 400mg/dia EV nos casos de disfagia importante.
- **ANFOTERICINA DESOXICOLATO** na dose de 0,6mg/kg/dia pode ser uma alternativa para casos refratários ao fluconazol.

Leucoplasia Pilosa

- Lembre que aqui as lesões **NÃO SÃO REMOVÍVEIS COM A ESPÁTULA!**
- É associada ao vírus **EBV!**
- **NÃO É CONSIDERADA UMA LESÃO PRÉ-MALIGNA!**
- Diagnóstico com raspado da lesão!
- Tratamento, se necessário, com **PODOFILINA TÓPICA OU ACICLOVIR**.

Outras

- Úlceras aftoides, queilite angular, gengivites e periodontites.

Úlceras

- Pelo CMV (10-40%): **ÚLCERA PROFUNDA/CENTRO, BIÓPSIA COM CÉLULAS DE INCLUSÃO INTRANUCLEAR ("OLHOS DE CORUJA"),** tratada com **GANCICLOVIR**
- Pelo HSV (2-5%): **ÚLCERA RASA/HALO,** tratada com **ACICLOVIR**
- **Aftoides:** tratadas com **talidomida**

Intestino

→ Queixa: **DIARREIA CRÔNICA**

Salmonella, Shigella e Campylobacter

- Principais agentes bacterianos envolvidos.

Cripstoporidio/Isospora

- **CRIPTO:** mais comum/com **LESÃO EM VIA BILIAR,** tratar com **NITAZOXANIDA**
- **ISOSPORA: EOSINOFILIA** (protozoário!), tratar com **SMZ-TMP**

Microsporídeo

- Associados a rico **ACOMETIMENTO EXTRA-INTESTINAL**, como olhos, cérebro, seios nasais, músculo e fígado.
- Tratamento com **ALBENDAZOL.**

MAC/CMV

- Em ambas: **CD4 < 50**
- **MAC**: parece TB miliar, tratada com **CLARITROMICINA + ETAMBUTOL**
- **CMV**: **"ITES"** (retinite, encefalite, pneumonite), tratada com **GANCICLOVIR**

HIV/TARV

- Exclusão

Cardiovascular:

- Achados de doença cardíaca são encontrados em até 75% dos casos nas autópsias, sendo a **DOENÇA CORONARIANA** a forma mais comum.

Hepatobiliar:

- Um dos dados mais importantes é a **COINFECÇÃO COM O VÍRUS DA HEPATITE**. Além disso, algumas drogas utilizadas na TARV são hepatotóxicas, como **NEVIRAPINA e ATAZANAVIR**. Pancreatite também pode ser observada com o uso de **PENTAMIDINA e DDI.**

Renais:

- **GESF!**

Endocrinometabólicas:

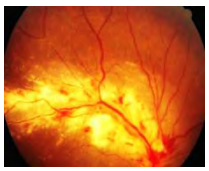
- Até 75% dos pacientes e uso de TARV podem desenvolver a **SÍNDROME DE LIPODISTROFIA**, composta por ELEVAÇÃO DE TG, COLESTEROL TOTAL, APO-B, HIPERINSULINEMIA e HIPERGLICEMIA.
- Atenção deve ser dada para o tratamento de dislipidemia! A maioria das estatinas é metabolizada no citocromo P450, o mesmo que metaboliza grande parte dos antirretrovirais. Para evitar interação medicamentosa, deve-se dar preferência para **PRAVASTATINA e FLUVASTATINA**, por metabolização em sítios distintos. A **ATORVASTATINA** é outra que pode ser utilizada, mas com precaução.
- Outros achados: osteonecrose (necrose avascular) de ombro e quadril, hiponadremia por SIADH, acometimento de glândula suprarrenal, disfunção tireoidiana (hipo/hiper), hipogonadismo.

Dermatológicas:

- **DERMATITE SEBORREICA!**

Oftalmológicas:

- **RETINITE POR CMV!**



- ✓ Usualmente com **CD4 < 50**
- ✓ **MÚLTIPLAS ÁREAS EXSUDATIVAS ENTREMEADAS POR ÁREAS HEMORRÁGICAS** = "ketchup com queijo" (comum em prova)
- ✓ **Tratamento: GANCICLOVIR** 5mg/kg EV 12/12h 14-21 dias **OU VALGANCICLOVIR** 900mg EV 12/12h por 14-21 dias.
- ✓ **Terapia alternativa: FOSCARNET 90mg**/kg EV 12-12h 14-21 dias.
- ✓ Após o término da fase de indução, recomenda-se **terapia de manutenção** com **ganciclovir** 5mg/kg/dia OU **foscarnet** 90mg/kg/dia.
- ✓ A interrupção da profilaxia secundária deve ser considerada para pacientes com elevação sustentada da contagem de CD4 > 100-150 durante pelo menos 6 meses de TARV.

ATENÇÃO! 3 SITUAÇÕES TÊM CD4 < 50: MAC, LINFOMA 1º e CMV

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. CONCEITOS GERAIS

Febre

- Definida pelo Harrison como **TEMPERATURA ACIMA DE 37,2º PELA MANHÃ E 37,7º PELA TARDE.**

2. DOENÇAS CAUSADAS POR MOSQUITOS/FLEBOTOMÍNEOS

Dengue

Agente causador:

→ **FLAVIVÍRUS**

- Sorotipos: **DEN 1/2/3/4/5**
- O subtipo 5 não existe no Brasil
- **OS ANTICORPOS CRIADOS PROTEGEM APENAS CONTRA O SOROTIPO QUE CAUSOU A DOENÇA!** Ou seja, só podemos ter 5 episódios de dengue na vida.
- O próximo episódio de dengue é sempre mais grave

Agente transmissor (vetor):

→ **FÊMEAS DO AEDES AEGYPTI** (também é o vetor de outros vírus: as arboviroses)

Obs: os hábitos do mosquito são **DIURNOS!** Não representam risco durante a noite! Além disso, a autonomia do vôo é limitada a 200 metros dos locais de postura dos ovos.

Obs: o Aedes albopictus, já presente nas Américas, com ampla dispersão nas regiões Sudeste e Sul do Brasil, é o vetor de manutenção da dengue na Ásia, mas até o momento não foi associado a transmissão da dengue nas Américas.

Período de incubação:

- 3-15 dias (em média 5-6 dias)

Clínica:

(1) Dengue:

- Quadro febril agudo (< 7 dias) + 2 "problemas"

P = petéquias/prova do laço
R = rash
OB= "OrBital" (dor retro-orbitária)
L = leucopenia
E = êmese
M = mialgia
A = artralgia
S = "sefaleia"

Obs: A doença tem duração de 5-7 dias, **MAS O PERÍODO DE CONVALESCENÇA PODE SER ACOMPANHADO DE GRANDE DEBILIDADE FÍSICA E PROLONGAR-SE POR VÁRIAS SEMANAS!**

Obs: São critérios para inclusão neste grupo (MS) o fato de **VIVER OU TER VIAJADO NOS ÚLTIMOS 14 DIAS** para área onde esteja ocorrendo transmissão de dengue ou tenha a presença de Aedes aegypti, concordando com o período de incubação médio, além de apresentar febre, usualmente entre 2-7 dias, associada a duas ou mais das manifestações acima descritas.

(2) Dengue com sinais de alarme:

- 3º-4º dia: melhora da febre, mas pode haver piora do quadro **(!)**
- Hemoconcentração (!) + plaquetopenia + disfunção orgânica

"O paciente com dengue morre porque hemoconcentra! Extravasa plasma, o paciente choca e morre!"

- **Indicam hemoconcentração/↑permeabilidade vascular:**
  1) Aumento do hematócrito
  2) Lipotímia (hipotensão postural)
  3) Acúmulo de líquido: ascite, derrame pleural, derrame pericárdico
- **Indicam plaquetopenia**:
  4) Sangramento de mucosas (gengivorragia, epistaxe, metrorragia...)

"Qualquer quadro 'besta' de dengue pode causar petéquias! O mais importante é o sangramento de mucosas!"

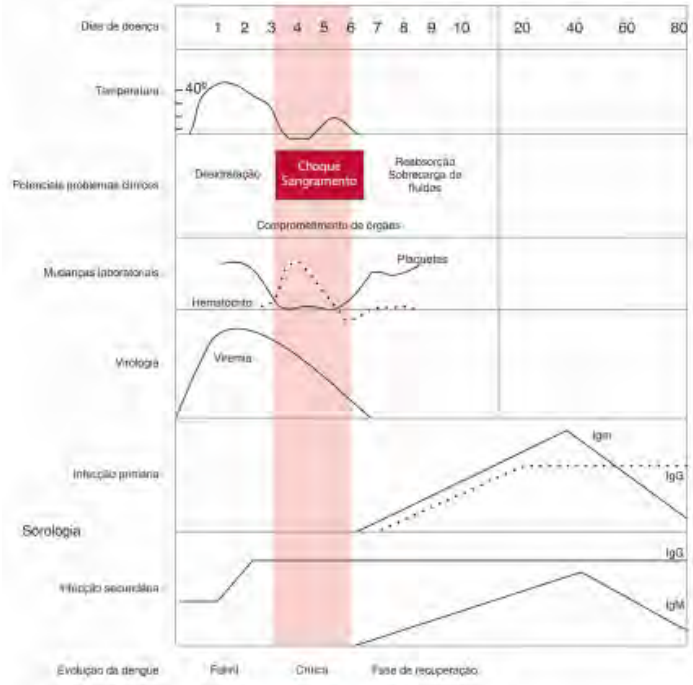
- **Indicam disfunção orgânica leve:** ("manifestação TGI e uma neurológica")
  5) Dor abdominal intensa e contínua ou à palpação
  6) Vômitos persistentes
  7) Hepatomegalia > 2cm
  8) Letargia/irritabilidade (+ importante para crianças)

Então... Os sinais de alarme da dengue são:

A = aumento de hematócrito
L = letargia e lipotimia
A = abdome (dor)
R = raúuuul (vômitos)
M = "megalia"
E = edema (ascite, derrame pleural...)
S = sangramento

(3) Dengue grave:

- **Extravasamento grave de plasma**
  -- Sinais de choque (3 P's): pressão, pulso e periferia (tempo de enchimento capilar lentificado, PA baixa, cianose...)
  -- Insuficiência respiratória
- **Sangramento grave**: hematêmese, melena, SNC...
- **Comprometimento grave de órgãos**: encefalite, miocardite, hepatite (AST ou ALT > 1.000)



Diagnóstico:

Como confirmar?

→ **Na fase aguda (viremia): até 5 dias**

Pico de viremia: 3º dia!

- Isolamento viral (padrão ouro) ou PCR
- Pesquisa do antígeno NS1 (presente em todos os sorotipos/mais sensível principalmente nos primeiros 3 dias) E 82-100% S 34-72% → ou seja, sua negatividade não exclui a doença!

→ **Após soroconversão: ≥ 6 dias**

- Sorologia ELISA IgM (até 30 dias)
- Se negativo (principalmente quando próximo do 6º dia de evolução), pode ir repetindo até mais próximo do 30º dia.

Obs 1: melhorar a porta de entrada (primeiro atendimento) = principal medida para reduzir o número de óbitos!

Obs 2: essa conduta independe da confirmação do caso! É para todo paciente com suspeita de dengue!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Então... Precisa confirmar o diagnóstico?

- Se não houver epidemia: pode confirmar para qualquer caso suspeito
- Obrigatoriamente se grupos C e D

Exames Complementares:

- **Hemograma:** a critério médico no grupo A e obrigatoriamente no grupo B.
- **Albumina sérica, ALT/AST, RX tórax e USG abdome:** a partir do C.
- **Glicemia, ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria, coagulograma, ecocardiograma:** conforme necessidade, a partir do grupo C.

Abordagem:

Para reduzir os casos: (1) treinar equipe e (2) facilitar o acesso, ou seja, melhorar a porta de entrada!

- **NOTIFICAR** o caso suspeito + sintomáticos (dipirona/paracetamol). **Evitar AINES e AAS!**
- **REALIZAR PROVA DO LAÇO** (≥ 20 petéquias ou ≥ 10 em crianças)
- **ESTADIAR EM A, B, C e D**

Grupo A

- Sem alteração ("só dengue")

Conduta:

→ Tratamento domiciliar!

- **HIDRATAÇÃO VO: 60ML/KG/DIA** (1/3 de solução salina, como SRO ou soro caseiro) até o período mais crítico do paciente: sem febre por até 48h

Grupo B

- Sangramento de pele (espontâneo ou prova do laço)
- Risco social
- Situação especial (< 2 anos, gestantes e > 65 anos)
- Portadores de comorbidades (cardio/pneumo/hepatopatia/dç autoimune)

Conduta:

→ **HIDRATAÇÃO VO 60ML/KG/DIA VO** (1/3 de solução salina, como SRO ou soro caseiro) + **CHECAR HEMOGRAMA EM LEITO DE OBSERVAÇÃO**

- Se ↑hematócrito (> 10% ou > 44% ♀ ou > 50%♂): tratar como grupo C
- Se hematócrito normal (40%♂ e 45%♀): alta c/ hidratação do grupo A

Grupo C

- Dengue com sinais de alarme (basta um para internar)

Conduta:

→ Internação!

- Hidratação IV: **20ML/KG EM 2 HORAS** (repetir até 3x)
- Se ficar bem: faz a etapa de manutenção com 25ml/kg em 6h. Se manter melhora: mais 25ml/h em 8h, sendo 1/3 com SF e 2/3 com SG.
- Se não melhorou após 3 etapas: tratar como grupo D

Grupo D

- Dengue grave

Conduta:

→ Internação em UTI!

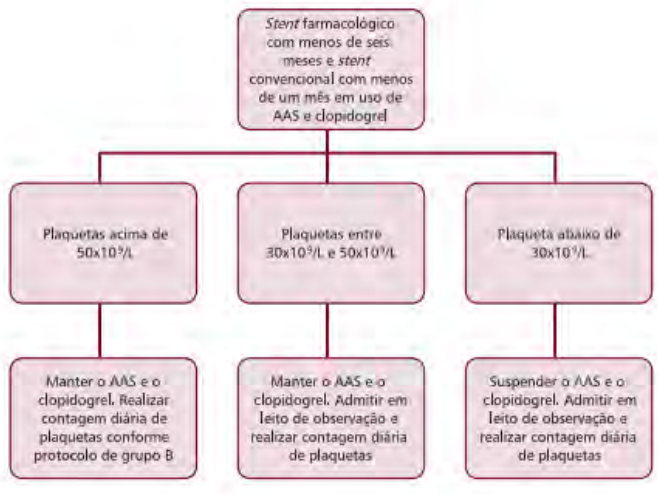
- Hidratação IV: **20ML/KG EM 20 MINUTOS** (repetir até 3x)
- Reavaliação clínica a cada 15-30 minutos e hematócrito em 2 horas
- Se melhorar: trata como grupo C
- Se não melhorar com 3 etapas: coloide/albumina/hemácias/plasma
- Considerar a transfusão de plaquetas nas seguintes condições: sangramento persistente não controlado, depois de corrigidos os fatores de coagulação e do choque, e com trombocitopenia e INR > 1,5x o valor normal.

Situações Especiais:

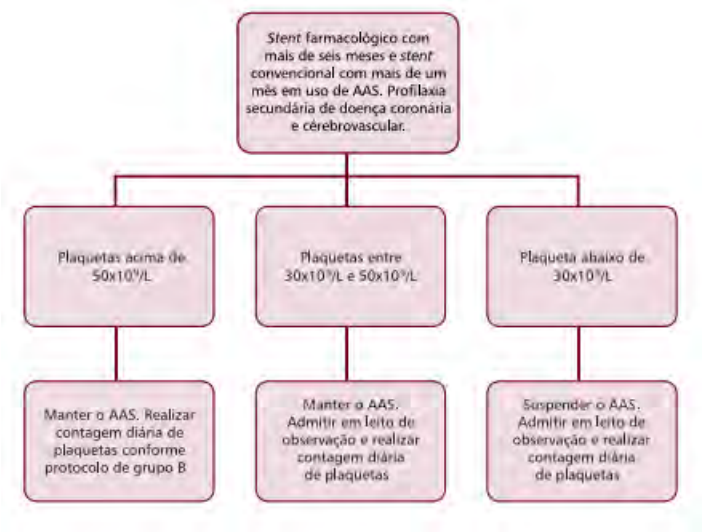
- Pacientes dos grupos C e D podem apresentar edema subcutâneo generalizado e derrames cavitários, pela perda capilar, o que não significa, a princípio, hiper-hidratação! O acompanhamento da reposição volêmica deve ser feito com hematócrito, diurese e sinais vitais! Evitar procedimentos desnecessários (ex: toraco/paracentese).

A	B	C	D
"Não é B, C, D"	Sangramento de pele Comorbidades Gestante < 2ª ou > 65ª	Alarme	Grave
Ambulatório	Observação	Enfermaria	UTI
60ml/kg/d VO (Salina + Liq) (1/3 + 2/3) Até 48h afebril Alarme: retornar	**60ml/kg/d VO** (Salina + Liq) (1/3 + 2/3) **Hemograma** *Ht normal* = grupo A *Ht aumentado* = grupo C	**20ml/kg IV 2h** Até 3x Melhorou? **25ml/kg 6h** Ñ melhorou? Grupo D	**20ml/kg IV 20m** Até 3x Melhorou? Grupo C Ñ melhorou? Albumina ou Hemácias ou Plasma

- **Insuficiência cardíaca:** se congestão, iniciar reposição volêmica juntamente com noradrenalina, dopa ou dobutamina, conforme contexto clínico; se não houver congestão, fazer 10ml/kg de peso ideal em 30 minutos (até 3x) sob rigorosa observação clínica.
- Hipertensão: suspender, a princípio, os diuréticos e vasodilatadores durante o período em que o paciente estiver internado em observação. Deve-se ponderar acerca do risco de suspensão das medicações betabloqueadoras e a clonidina, pelo risco de hipertensão rebote.
- **Distúrbios hematológicos e uso de hemoderivados:**
  - ✓ **PLAQUETAS:** não se recomenda a transfusão profilática de plaquetas em pacientes adultos com dengue determinada pela contagem de plaquetas! **O uso pode ser indicado nos casos de plaquetopenia < 50.000, com suspeita de sangramento do SNC, ou de locais de risco como sangramentos do THI e, em caso de plaquetopenia < 20.000, na presença de sangramentos ativos importantes.** Recomenda-se a dose de 01 unidade para cada 10kg de 8/8h ou de 12/12h até controle do quadro hemorrágico.
  - ✓ **PLASMA FRESCO E VITAMINA K: nos sangramentos com alterações de TAP e TTPA (atividade < 40% e INR > 1,25)** devemos utilizar plasma fresco (10ml/kg 8/8h ou 12/12h) e vitamina K, até estabilização do quadro hemorrágico.
  - ✓ **HEMÁCIAS:** indicado em caso de **hemorragias importantes, com descompensação hemodinâmica**, na dose de 10ml/kg, podendo ser repetido a critério médico.
- **Uso de antiagregantes/anticoagulantes:** na presença de sangramento moderado-grave, essas medicações devem ser suspensas!
  - ✓ **AAS/CLOPIDOGREL:** transfusão de plaquetas 1U/10kg.



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina



✓ **WARFARINA:** plasma fresco 15ml/kg até INR < 1,5 + vitamina K 10mg VO ou EV.

✓ Na ausência de sangramento significativo, a abordagem deve ser individualizada.

- **Imunoglobulina e corticoide: não precisa fazer!**

Chikungunya

Conceitos:

- Doença causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), da família **TOGAVIRIDAE** e do gênero **ALPHAVÍRUS**, transmitida por mosquitos do gênero **AEDES** (aegypti > albopictus), que pode cursar com enfermidade febril aguda, subaguda ou crônica.

Período de Incubação:

- **12 DIAS** (em média 3-7 dias)

Epidemiologia:

- Encontrada desde 2010, mas **OS PRIMEIROS CASOS AUTÓCTONES FORAM REGISTRADOS EM 2014.**
- Raramente há contágio interpessoal por transmissão vertical (período intraparto) ou transfusão sanguínea.

Clínica:

- Semelhante a dengue, porém **MENOS GRAVE** e com **POLIARTRALGIA INTENSA DE PREDOMÍNIO DISTAL.**
- A queda de temperatura NÃO é associada a piora dos sintomas, como ocorre na dengue!
- Se teve uma vez, não vai ter mais! **Fica IMUNE APÓS 1º EPISÓDIO!**
- Entretanto, alguns pacientes desenvolvem doença **SUBAGUDA** e **CRÔNICA**, com poliartrite distal, reexacerbação da dor articular e tenossinovite hipertrófica subaguda nos punhos e tornozelos. Pode haver artralgia persistente.
- **Sexo feminino:** predominam os sintomas de **exantema, vômitos, sangramento e úlceras orais.**
- **Quanto maior a idade:** predominam os **sintomas articulares e a duração da febre.**
- **APÓS 14 DIAS GERALMENTE HÁ MELHORA CLÍNICA**, mas uma recaída pode ocorrer após este período, caracterizando a forma subaguda. Se persistir por mais de 3 meses, a forma crônica está estabelecida.
- Os principais fatores de risco para cronificação são: idade > 45 anos, sexo feminino, desordem articular preexistente e maior intensidade dos sintomas articulares na fase aguda.
- O acometimento padrão é **POLIARTICULAR E SIMÉTRICO**, mas pode ser assimétrico e monoarticular. PARECE ARTRITE REUMATOIDE!
- Nas fases subaguda e crônica também podem ocorrer: **fadiga, prurido, exantema vesicular, disestesias, parestesias, dor neuropática, fenômeno de Raynaud, distúrbios de humor, etc.**
- Existem diversas **MANIFESTAÇÕES ATÍPICAS** que podem ocorrer, com acometimento multissistêmico. PODE TUDO!
- **LETALIDADE BAIXA**, mas **MORBIDADE ELEVADA,** com redução de produtividade e qualidade de vida.

Caso suspeito

Paciente com febre de início súbito maior que 38,5°C e artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicado por outras condições, sendo residente ou tendo visitado áreas endêmicas ou epidêmicas até duas semanas antes do início dos sintomas ou que tenha vínculo epidemiológico com caso confirmado.

Caso confirmado

É todo caso suspeito com positividade para qualquer um dos seguintes exames laboratoriais: isolamento viral, PCR, presença de IgM (coletado durante a fase aguda ou de convalescença); ou aumento de quatro vezes o título de anticorpos demonstrando a soroconversão entre amostras nas fases aguda e convalescente, preferencialmente de 15 a 45 dias após o início dos sintomas ou 10 a 14 dias após a coleta da amostra na fase aguda.

Laboratório:

- TROMBOCITOPENIA LEVE, **LEUCOPENIA COM LINFOPENIA < 1.000** e TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA ALTERADOS.
- VHS E PCR frequentemente ELEVADOS.

Diagnóstico:

- **SOROLOGIA, PCR OU ISOLAMENTO VIRAL.** Na primeira semana, somente os virológicos (isolamento e PCR costumam estar positivos). Mesmo esquema de sempre!

Tratamento:

→ **Doença Aguda:**

- **SINTOMÁTICOS! Evitar AAS e AINES!**
- Notificar! De forma IMEDIATA nos casos de óbito e SEMANAL para os demais casos.

→ **Sintomas Articulares Subagudos:**

- Analgésicos comuns, opioides, AINE e corticoides sistêmicos (prednisona 0,5mg/kg/dia), além de fisioterapia e compressas frias.

→ **Sintomas Articulares Crônicos:**

- Corticoide, **HIDROXICLOROQUINA** (6mg/kg/dia com dose máxima de 600mg/dia por **6 SEMANAS**), MTX, sulfassalazina, fisioterapia.

DETALHE!

A doença tem sido relacionada com o **HLA-B27!** Então, pode ser que haja relação também com **espondilite anquilosante**! Fica atento!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Zika

Conceitos:

- Causada pelo Zika vírus (ZIKAV), um **FLAVIVÍRUS**, transmitido por mosquidos, como o **AEDES AEGYPTI.**
- Também é descrita a **VIA SEXUAL.** Outros modos de transfusão, como transfusões de sangue, estão sendo investigados.

Epidemiologia:

- Os primeiros casos autóctones no Brasil surgiram em **2015.** Em 2016 já foram registrados mais de 200 mil casos.

Clínica:

- Mais de 80% dos casos **NÃO DESENVOLVEM SINTOMAS** (diferente de Chicungunya, por exemplo).
- A febre do Zika é caracterizada por **EXANTEMA MACULOPAPULAR PRURIGINOSO**, febre baixa intermitente, **HIPEREMIA CONJUNTIVAL** não purulenta e sem prurido, artralgia, mialgia e cefaleia. Apresenta **EVOLUÇÃO BENIGNA** e os **SINTOMAS GERALMENTE DESAPARECEM APÓS 3-7 DIAS**. No entanto, a **ARTRALGIA PODE DURAR 1 MÊS**.
- Manifestações menos comuns incluem edema, odinofagia, tosse seca, hematospermia e alterações gastrointestinais, principalmente vômitos.

Complicações:

- **SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ.** Outras alterações neurológicas como encefalites, meningoencefalites, parestesias, paralisia facial e mielites também foram relatadas.
- **MICROCEFALIA** foi muito relatado, associado a infecção congênita pelo vírus. Outras alterações congênitas são? Desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, problemas de deglutição, contratura de membros, anormalidades auditivas e oculares, etc.
- Os achados de imagem incluem **CALCIFICAÇÕES** corticais, subcorticais, malformações corticais, padrão simplificado de giro, alterações migratórias, hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo e ventriculomegalia.

Diagnóstico:

- Inespecíficos: leucopenia, trombocitopenia, elevação de LDH, GGT, PCR, ferritina.
- Específico: detecção do **RNA viral (isolamento ou PCR)** até o 7º dia.

Tratamento:

- **SUPORTE!**
- **Evitar AINES e AAS!**
- **NÃO HÁ VACINA!**
- Os casos em gestantes e os óbitos são de notificação imediata, enquanto os demais podem ser notificados semanalmente.

ARBOVIROSES: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL			
Arbovirose	**DENGUE**	**CHICKUNGUNYA**	**ZIKA**
Febre	Alta > 38 graus		Ausente ou baixa < 38º
Rash	Menos frequente: entre 2º-4º dia		Mais frequente: entre 1º-2º dias
"Dica"	Mialgia e dor retro-orbit	ARTRITE	Rash + conjuntivite não purulenta
Detalhe	Mais letal: choque e hemorragia	Pode cronificar deformar articulações	Acometimento neurológico: SGB. Transmissão sexual e transplancentária

Aspectos Clínico/Laboratorial	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre/pedrão	Acima de 38° C	Sem febre ou subfebril (< 38,5° C)	Febre alta > 38° C
Duração	Intensa (Vários x/dia) 4 a 7 dias	Febre esporádica (1-2x/dia) 1-2 dias	Intensa no 1-2 dia 2-3 dias
Exantema	Surge a partir do quarto dia	Surge no primeiro ou segundo dia	Surge 2-5 dia
Frequência	10-50% dos casos	90-100% dos casos	50% dos casos
Mialgia (Frequência)	+++	++	+
Artralgia (Frequência)	+	++	+++
Intensidade da dor articular	Leve	Leve/Moderada	Moderada/Intensa
Edema articular	Raro	Frequente e leve intensidade	Frequente e de moderada a intensa
Conjuntivite	Raro	50-90% dos casos	30%
Cefaleia	+++	++	++
Hipertrofia ganglionar	+	+++	++
Discrasia hemorrágica	++	ausente	+
Risco de morte	Existe (+++)	Não relatado (?)*	Existe (+)
Acometimento Neurológico	++	+++ (?)	+ (predominante em Neonatos)
Leucopenia	+++	+++	+++
Linfopenia	Inconstante	Inconstante	Frequente
Trombocitopenia	+++	Ausente	+

Febre Amarela

Agente causador:

- **FLAVIVÍRUS** (RNA)

Transmissão:

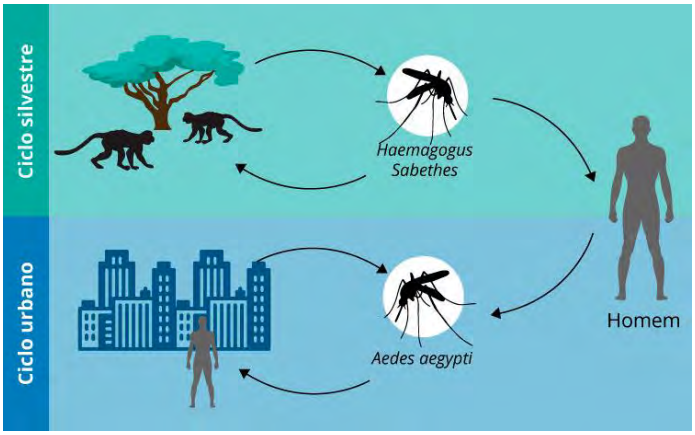
→ **Silvestre:**

- Vetor: **HAEMAGOGUS** e **SABETHES**, em especial o H. janthinomys
- Hospedeiro: **MACACO** e marsupiais (em menor importância)

→ **Urbana:**

- Vetor: A. aegypti
- Hospedeiro: homem
- **NÃO EXISTEM CASOS NO BRASIL DESDE 1942**, mas o risco existe, visto que ainda existe muito Aedes no país.

IMPORTANTE! A doença confere imunidade ativa natural, não se conhecendo recidivas!



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

	FA SILVESTRE	FA URBANA
Hospedeiro	Primatas não humanos são os principais. O homem é contaminado acidentalmente.	O homem é o único
Vetor	Gêneros Haemagogus e Sabethes.	Aedes aegypti
Ag. Etiológico	Flavivirus RNA	Flavivírus RNA
Ciclo	Macaco → mosquito silvestre → homem	Homem →Aedes aegypti → homem
Reservatório	Mosquito	Mosquito
Situação	Ativa nas zonas tropicais	Erradicada na América do Sul desde 1942

Período de incubação:

- **3-6 DIAS**

Fisiopatogenia:

- É um vírus **"VISCEROTRÓPICO",** com destaque para o **FÍGADO!**

Clínica:

Existem as formas **LEVES** (com febre baixa, cefaleia e que rápido evolui para a cura); as formas **MODERADAS** (onde já aparece o sinal de Faget); e as formas **GRAVES**, que são divididos em (1) período infeccioso; (2) período de remissão e (3) período toxêmico.

→ **Quadro autolimitado (90%)**: febre, cefaleia, mialgia...

- **Sinal de Faget** (dissociação pulso-temperatura)

Obs 1: causam sinal de **FA**ge**T** = febre amarela e febre tifoide

Obs 2: quando a temperatura aumenta 1 grau, a FC aumenta em pelo menos 8bpm.

→ **Remissão:**

- O paciente apresenta declínio da temperatura e diminuição dos sintomas, provocando uma sensação de melhora. Dura poucas horas, no máximo 1-2 dias.

→ **Quadro grave (10%): disfunção hepatorrenal** (letalidade de 50%)

- **Icterícia** (insuficiência hepática) + **hemorragia** (gengivorragia, epistaxe, otorragia, hematêmese, etc) + **oligúria** (IRA) + outros: comprometimento do sensório, reaparecimento dos sintomas da primeira fase, etc.

Obs 3: quais os vírus que causam hepatite? A, B, C, D, E! Sim, mas a partir de agora, vamos guardar assim: A, B, C, D, E, F(ebre amarela)!

Alterações Laboratoriais:

- **EOSINOPENIA.**
- **Elevação de colesterol e FA**
- **Níveis de ureia e creatinina podem aumentar 6x o valor normal.**

DETALHE!

A ELEVAÇÃO DE ENZIMAS É AS CUSTAS DE TGO! É uma discrepância significativa! Existem casos em que TGO chega a 3.000 e TGP fica em torno de 600! Na dengue, por exemplo, não existe isso! É predomínio de TGP. Leptospirose, por exemplo, não mata hepatócito! Ocorre icterícia as custas de direta, mas com transaminases, no máximo, tocadas.

Diagnóstico:

"Mesmo esquema da dengue, mas sem NS1."

→ **Identificação do vírus:**

- **ISOLAMENTO/PCR**

→ **Identificação dos anticorpos:**

- **ELISA:** elevada sensibilidade e requer só uma amostra. Cuidado com vacina, que induz a produção de anticorpos IgM! Nesses casos, sempre saber o estado vacinal do doente.
- **INIBIÇÃO DA HEMAGLUTINAÇÃO (IH):** pouco específico, mas ideal para estudos soroepidemiológicos, pois detecta IgM e IgG. Necessita de duas amostras (espaçamento de 15 dias cada).
- **FIXAÇÃO DE COMPLEMENTO (FC):** menos sensível, mais específico que a IH, mas só detecta os anticorpos depois de 14 dias.
- **NEUTRALIZAÇÃO (TN):** mais específico, detecta anticorpos que aparecem precocemente (1ª semana) e permanecem por muitos anos (provavelmente toda a vida). Usa a técnica do teste de neutralização por redução de placas (PRNT), a técnica padrão para avaliação da resposta à vacina antiamarílica.

O que seria um CASO SUSPEITO?

"Indivíduo com exposição em área afetada recentemente (em surto) ou em ambientes rurais e/ou silvestres destes, com **ATÉ 7 DIAS** de quadro febril agudo acompanhado de 2 ou mais dos seguintes: cefaleia, mialgia, lombalgia, mal-estar, calafrios, náuseas, icterícia e/ou manifestações hemorrágicas, sendo residente ou procedente de área de risco para FA, nos **15 DIAS ANTERIORES**, que não tenha comprovante de vacinação de FA ou que tenha recebido a primeira dose **HÁ MENOS DE 30 DIAS**."

Tratamento:

- Notificação (imediata) + Suporte ("mesmo esquema da dengue")

QUANDO INTERNAR?	
ENFERMARIA	**UTI**
Desidratação/vômitos **Transaminases > 2x** **Bilirrubina > 1,5x**	**Sangramento/vômitos constantes** **Transaminases > 10x** **Icterícia e colúria** **Bom senso: RNC, LRA...**
OBSERVAÇÕES	
Discrasia sanguínea: PFC **Diálise precoce: ↑Cr 2-3x ou débito urinário < 0,5ml/kg/h**	

- Repare que a indicação de diálise é muito mais precoce que o habitual!
- **AS FORMAS CLÍNICAS LEVES OU MODERADAS PODEM SER TRATADAS AMBULATORIALMENTE!** A hospitalização é recomendada somente a partir dos casos moderados-graves! Isso foi questão UNICAMP 2019!

Tabela 2: Sinais de alerta para formas graves de febre amarela

Clínicos	Laboratoriais
Icterícia (pele ou escleras amareladas) Hemorragias Colúria – urina "cor de coca-cola" Oligúria – diminuição do volume urinário Vômitos constantes Diminuição do nível de consciência Dor abdominal intensa	Hematócrito em elevação (20% acima do valor basal prévio ou valor de referência) Transaminases acima de 10 vezes o valor de referência (TGO é geralmente mais elevada que TGP, diferentemente da hepatite aguda) Creatinina elevada Coagulograma alterado (ex.: tempo de coagulação > 20 min).

Quadro 4 – Hidratação

Tipo	Indicação	Orientação
Oral	Iniciar imediatamente após a identificação de caso suspeito de febre amarela se o quadro clínico for leve ou moderado, o paciente não estiver com náuseas ou vômitos e o nível de consciência for normal. Pode ser feita em casa ou na unidade de saúde.	60 mL/Kg/dia, podendo ser apenas com solução salina ou 1/3 inicial com solução salina e os 2/3 restantes com líquidos caseiros (água, sucos, chá etc.)
Parenteral	Iniciar imediatamente após a identificação de caso suspeito de febre amarela se o paciente estiver com qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas: taquicardia (frequência cardíaca >100 batimentos por minuto), pulso fraco e filiforme, intervalo entre pressão arterial sistólica e diastólica <20 mmHg, taquipneia, oligúria (diurese <1,5 mL/Kg/hora), vômitos persistentes, diminuição do nível de consciência.	10 mL/Kg na primeira hora e reavaliação intensiva de PA, FC e diurese. Avaliar necessidade de alterar o volume de acordo com esses parâmetros.

Critérios de Alta Hospitalar:

- Após 10 dias de doença, para pacientes sem febre nas últimas 24h, com índices decrescentes de transaminases e estabilização de plaquetas.
- Após 3 dias sem febre independentemente do tempo de doença, com índices decrescentes das transminases e estabilização de plaquetas.
- Pode-se observar um período de convalescença de até 8 semanas, com recuperação gradual das atividades habituais. **NÃO HÁ NECESSIDADE DE VACINAÇÃO NO FUTURO.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Profilaxia:

- **VACINA** (9 meses e 4 anos) → proteção = 95%
- Fazer **10 DIAS ANTES DE VIAJAR PARA ÁREAS ENDÊMICAS!**

Obs: **A PARTIR DE 2019 TODO O BRASIL SERÁ ÁREA COM RECOMENDAÇÃO DE VACINAÇÃO CONTRA FA**, o que será implementado de forma gradual pelo MS! Lembre que em 2017 já foram incluídos SP, RJ, ES e BA.

Malária

Agente:

→ **PLASMODIUM** (protozoário).

- **Vivax:** + comum (terçã benigna)
- **Falciparum:** + grave (terçã maligna)
- **Malariae:** + raro (quartã), relacionado à síndrome nefrótica

Vetor:

- **ANOPHELES** (mosquito – fêmea → carapanã/mosquito-prego/muriçoca).
- Família: **CULICIDAE.**

Período de incubação:

- **8-30 DIAS**

Epidemiologia:

- 98% dos casos estão na região Norte.
- Até o início do mês de maio, registrou-se no Brasil queda de 30% dos casos de malária em relação ao mesmo período no ano passado.

Clínica:

"É UM PARASITO DE HEMÁCIAS!"

- **ANEMIA HEMOLÍTICA + CRISES FEBRIS (PAROXISMOS)**
- Malária grave (P. falciparum)
  -- ↑Parasitemia: **INFECTA HEMÁCIAS DE TODAS AS IDADES**
  -- Proteínas de aderência: **OBSTRUÇÃO E DISFUNÇÃO ORGÂNICA (RENAL, SNC)**
  -- **HIPOGLICEMIA/HIPERLACTATEMIA:** consumo pelo parasita

Complicações Crônicas:

- ESPLENOMEGALIA DE GRANDE MONTA, cursando com HIPERGAMAGLOBULINEMIA, INVERSÃO DO PADRÃO ALBUMINA-GLOBULINA (exatamente como no calazar) e PANCITOPENIA! Essa apresentação da malária é conhecida como esplenomegalia tropical.
- Nefropatia malárica quartã
- Linfoma de Burkii e infecções pelo EBV.

Diagnóstico:

- **Gota espessa** (!), esfregaço, teste rápido (geralmente em áreas não endêmicas)

Detalhe:

- **TRAÇO FALCÊMICO** e **TALASSEMIAS** conferem **PROTEÇÃO** contra a malária grave!

Tratamento:

- Usar droga esquizonticida! Caso seja P. vivax, também usar uma droga que mate a forma hipnozoíta!

"Quem se faz de morto (hipnozoíta/morto), está muito vivo (vivax)."

→ **Plasmodium vivax**

- **Cloroquina (esquizonticida) + primaquina (mata os hipnozoítas)**
- **Prevenção de recaídas:** cloroquina em dose única semanal

Obs: primaquina está contraindicada em gestantes!

→ **Plasmodium falciparum**

- Forma leve: coartem® (não cai em prova)
- Forma grave: **clindamicina + artesunATO** ou **artemeter + clindamicina** (quinina + clinda se gestante no 1º trimestre)
- **Profilaxia de viajantes:** **protegem somente contra formas graves** e pode ser feita com doxiciclina, mefloquina, atovaquona/progranil e cloroquina.

Controle de Cura:

- **LAMINA DE VERIFICAÇÃO DE CURA (LVC).**

Leishmaniose Visceral (Calazar)

Conceitos:

- Agente: **LEISHMANIA CHAGASI** (protozoário)
- Vetor: **FLEBÓTOMOS** (Lutzomyia longipalpis → mosquito palha/birigui)
- Reservatório: **CÃES** > marsupiais/raposas
- Período de incubação: **10 DIAS-2 ANOS** (média: 2-6 meses)

Epidemiologia:

- Os casos estão aumentando por causa do processo de urbanização! Está ocorrendo uma verdadeira **EXPANSÃO GEOGRÁFICA!** É uma doença grave que caso não seja adequadamente tratada pode evoluir para óbito em mais de 90% dos pacientes. Acomete predominantemente **MENORES DE 10 ANOS**, principalmente na região **NORDESTE.**

Clínica:

- A patogenicidade é baixa: a maioria não adoece
- Para adoecer, normalmente deve haver uma **IMUNODEFICIÊNCIA CELULAR (TH1)**
- A leishmania é masoquista! Gosta de ficar se multiplicando no macrófago!

"FEBRE COM BAÇÃO POR UM TEMPÃO COM PANCITOPENIA"

- Disseminação com **HEPATOESPLENOMEGALIA E PANCITOPENIA**
- **TESTE DE MONTENEGRO NEGATIVO** = o paciente não tem imunidade... Pode positivar somente nas formas cutâneas ou inaparentes.

Obs: na forma tegumentar, está positivo!

- **ELEVAÇÃO DE PCR E VHS.**
- **Principais complicações:** **INFECÇÕES BACTERIANAS** (destaque para OMA, piodermite, ITU e pneumonia)
- Pode surgir como infecção oportunista na AIDS quando CD4 < 100.
- A imunidade humoral (TH2) está elevada = **HIPERGAMAGLOBULINEMIA POLICLONAL** e **INVERSÃO DA RELAÇÃO ALBUMINA/GLOBULINA** (ativação imune crônica e desnutrição jogam a albumina lá pra baixo!)

Obs: no mieloma múltiplo, essa hipergamaglobulinemia é monoclonal.

Obs: existem as formas que chamamos de **INFECÇÃO INAPARENTE!** São os casos assintomáticos, onde o diagnóstico é feito pela coleta de exames sorológicos ou através da intradermorreação de Montenegro. Esses casos não precisam de tratamento específico e não precisam ser notificados.

Obs: a **LEISHMANIOSE DÉRMICA PÓS-CALAZAR** é uma síndrome que se caracteriza por lesões cutâneas proeminentes principalmente em FACE que se desenvolvem durante ou após o tratamento da doença.

Diagnóstico:

1) Parasitológico:

- **Aspirado de MO +PCR** = método preferencial (S = 70%)
- **Punção esplênica + PCR** = maior risco de sangramento (S = 95%)

2) Sorológico:

- Teste rápido (MS distribui), IFI, Elisa rK39 (melhor método sorológico). Podem ficar positivos por longo período de tempo, mesmo após o tratamento. Dessa forma, o resultado de um teste positivo, na ausência de clínica, não indica necessidade de tratamento.

Tratamento:

→ **Antimonial pentavalente (glucantime) 20mg/kg/dia ≥ 20 dias**

- Pode ser usado via AMBULATORIAL.

- Possibilidade de toxicidade cardíaca (↑intervalo QT = torsades). Essa toxicidade é CUMULATIVA e, portanto, os efeitos adversos são mais comuns no fim do tratamento.

→ **Anfotericina B (lipossomal 3mg/kg/dia 7 dias ou desoxicolato 1mg/kg/dia 14-20 dias)**

- Usar para os "G's e os I's": gestantes e graves (hipovolemia, desnutrição, etc); insuficiências, imunodepressão e idade < 1 ano ou > 50 anos
- Sempre dar preferência pela lipossomal, que é menos tóxica!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Seguimento:

- Pode haver recorrência! Deve ser feita uma avaliação com 3, 6 e 12 meses após o tratamento! Se na última avaliação o paciente estiver estável, é considerado curado.
- **O desaparecimento da febre é precoce por volta do 5º dia de medicação e a redução da hepatoesplenomegalia (até 40%) ocorre nas primeiras semanas.**
- Dentro da terapia de suporte, nos casos de neutrófilos < 500, é indicado ATB profilático com ceftriaxone + oxacilina.
- Nos casos de **abandono de tratamento:** se retornar com menos de 7 dias, somente completar; se retornar com mais de 7 dias, podemos somente observar caso mais de 10 doses tenham sido feitas e o paciente estiver clinicamente curado – caso contrário, reiniciar o esquema.

3. DOENÇAS CAUSADAS POR RATOS

Leptospirose

Agente causal:

- Leptospira interrogans

"É adaptada com o organismo de animais, como o rato!"

Reservatório:

- Ratos/camundongos urbanos (lixo, esgoto...)

O contato:

- Enchente, esgotos...

Epidemiologia:

- A região SUDESTE responde pela maior parte dos casos e dos óbitos, principalmente o estado de São Paulo, sendo seguida pela região Sul. A letalidade fica em torno de 10%.

Período de incubação:

- 1-30 dias (classicamente 5-14 dias)

Principal alvo da doença:

- Endotélio vascular!

Clínica:

→ **Forma anictérica ou Fase Precoce ou Fase Leptospirêmica (90%)**

- **FEBRE** + **MIALGIA** importante (geralmente em panturrilhas, com risco de rabdomiólise)

"Cuidado! Apesar de clássica, nem sempre aparece na questão!"

- **SUFUSÃO CONJUNTIVAL (!!!)**
- **MENINGITE ASSÉPTICA** com **PLEOCITOSE MONONUCLEAR** na maioria das vezes (costuma evoluir sem deixar sequelas e aparece depois de 7 dias) + **UVEÍTE**

→ **Forma Ictero-Hemorrágica ou Fase Tardia ou Fase Imune (10%)**

- 4º dia: piora do quadro (**DOENÇA DE WEIL**)
- É uma "vasculite infecciosa": **DIÁTESE HEMORRÁGICA, ICTERÍCIA** e **LESÃO RENAL (NIA)**
- É a principal causa de **SÍNDROME PULMÃO-RIM** e a principal causa de morte da doença são as complicações PULMONARES.
- **ICTERÍCIA RUBÍNICA** (tons alaranjados), com predomínio de **BILIRRUBINA DIRETA**, mas **SEM NECROSE HEPATOCELULAR** e, portanto **AMINOTRANSFERASES POUCO ELEVADAS (não ultrapassam 500)**, o que ajuda a diferenciar de uma hepatite viral aguda ou febre amarela

Obs: a principal causa de óbito atualmente é a hemoptise!

→ **Fase de Convalescença:**

- Após a alta, astenia e anemia podem ser observadas. A eliminação de leptospiras pela urina (leptospirúria) pode continuar por semanas. Uveíte pode ocorrer até 18 meses após a infecção e ocasionalmente persistir por anos.

Diagnóstico:

→ **Inespecíficos**

- **PLAQUETOPENIA**
- **↑CPK**
- **IRA com ↓K NÃO OLIGÚRICA** *(NIA com lesão de **TCP** e ↑FeNa/K)*

→ **Específicos:**

- Isolamento de Lepstopira em sangue, líquor ou urina. A cultura precisa de meio especial/demora muito/só detecta 50% dos casos
- Elisa (+ usado na prática): detecta anticorpos somente a partir da segunda semana de doença.
- Teste rápido: em estudo
- **MICROAGLUTINAÇÃO APÓS 2ª SEMANA** (padrão-ouro)

Tratamento:

- **Graves: PENICILINA G CRISTALINA** (opção: ceftriaxone) + suporte (diálise → preferência por HEMOdiálise!)
- **Leves: DOXICICLINA** (opção: amoxicilina)

"Essas bactérias com nome estranho (espiroqueta, rickettsiose) costumam responder bem à doxiciclina."

Obs: REAÇÃO DE JARISCH-HERXHEIMER → é descrita na leptospirose assim como em outras treponematoses, sendo menos comum neste caso. Os sintomas de febre, calafrios, cefaleia, mialgia e exacerbação de exantemas surgem algumas horas após o início da ATBterapia e o tratamento é de suporte. Isso ocorre pela grande quantidade de endotoxinas liberada pela morte de bactérias espiroquetas após o início do ATB. Está em estudo o uso de anticorpos monoclonais contra o TNF-alfa no tratamento das formas graves desta reação, com resultados promissores.

Fase	Antibiótico	Adulto	Criança
Fase precoce	Doxiciclina[a,b]	100mg, via oral, de 12 em 12 horas, por 5 a 7 dias	–
	Amoxicilina[b]	500mg, via oral, de 8 em 8 horas, por 5 a 7 dias	50mg/kg/dia, via oral, a intervalos de 6 a 8 horas, por 5 a 7 dias
Fase tardia	Penicilina cristalina[c]	–	50 a 100 mil UI/kg/dia, intravenosa, em 4 ou 6 doses
	Penicilina G Cristalina[c]	1.500.000UI, intravenosa, de 6 em 6 horas	–
	Ampicilina[c]	1g, intravenosa, de 6 em 6 horas	50 a 100mg/kg/dia, intravenosa, dividido em 4 doses
	Ceftriaxona[c]	1 a 2g, intravenosa, de 24 em 24 horas	80 a 100mg/kg/dia, intravenosa, em uma ou 2 doses
	Cefotaxima[c]	1g, intravenosa, de 6 em 6 horas	50 a 100mg/kg/dia, intravenosa, em 2 a 4 doses

[a]A doxiciclina não deve ser utilizada em crianças menos de 9 anos de idade, mulheres grávidas e pacientes portadores de nefropatias ou hepatopatias.
[b]A azitromicina e a claritromicina são alternativas para pacientes com contraindicação para uso de amoxicilina e doxiciclina.
[c]O tratamento com antibióticos intravenosos (IV) deve durar pelo menos 7 dias.

Quimioprofilaxia:

- Nos casos de **exposição inadvertida**, usar **DOXICICLINA 200MG/SEMANA.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Hantavirose

Conceitos:

- Causada por **HANTAVÍRUS** da família **BUNYAVIRIDAE:** adquirido por **CONTATO DIRETO OU INALAÇÃO** (**URINA, FEZES, SALIVA DE ROEDOR SILVESTRE**) = mais presente em áreas mais rurais. Detalhe importante: no roedor, a infecção pelo hantavírus não é letal, e este se torna um reservatório provavelmente por toda a vida.
- **Período de incubação:** 2-3 semanas
- No Brasil, pode haver evolução para a **FORMA GRAVE CARDIOPULMONAR** (choque circulatório + insuficiência respiratória), onde a letalidade chega a 40-50%.
- A sequência é a seguinte: **(1)** sintomas inespecíficos; **(2)** síndrome cardiopulmonar com insuficiência respiratória e choque; **(3)** fase diurética (aumento da diurese, resolução do choque e melhora da febre); **(4)** fase de convalescença.

"A doença inicia-se com **SINTOMAS INESPECÍFICOS POR 3-4 DIAS** em média, com febre, mialgia, mal-estar, sintomas de TGI e vertigem ocasional. **APÓS A PRIMEIRA SEMANA**, ocorre **HIPOTENSÃO**, **TAQUICARDIA, TAQUIPNEIA, HIPOXEMIA, DERRAME PLEURAL** e **CONGESTÃO PULMONAR.** Não há fenômenos conjuntivais e cutâneos de origem vascular. **HÁ INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA E CHOQUE!"**

- Em **Ásia/Europa**, a forma grave é caracterizada por febre hemorrágica com comprometimento renal.
- **Laboratório: AUMENTO DO HEMATÓCRITO, PLAQUETOPENIA** e **LEUCOCITOSE, ELEVAÇÃO DE TRANSAMINASES, AUMENTO DE LDH** e **HIPOPROTEINEMIA.**
- **Diagnóstico** por **ELISA,** detecção de antígenos ou PCR em casos específicos.
- **Tratamento: SUPORTE!** A maioria precisa de UTI. O óbito ocorre geralmente entre 4-6 dias após o início dos sintomas.

4. DOENÇAS TRANSMITIDAS POR CARRAPATOS

Doença de Lyme

- Doença bacteriana (espiroqueta) causada pela **BORRELIA BURGDORFERI** transmitida pelo **CARRAPATO DO GÊNERO IXODES** que parasitam **ROEDORES E AVES.**
- Inicia com lesões bem eritematosas, que evoluem para uma lesão com centro vermelho, borda pálida e periferia eritematosa **("ERITEMA MIGRATÓRIO").**
- Com a evolução, pode haver progressão com **QUADRO NEUROCARDIOLÓGICO** (meningite, encefalite, endocardite...) e **ARTRITE** (deformidades...)!
- Guarde: o padrão habitual é uma meningoencefalite flutuante, com paralisia de um nervo craniano (geralmente o facial) e radiculoneuropatia periférica. A associação meningoencefalite + dor articular (meningopolineurite) leva o nome de SÍNDROME DE BANNWARTH.
- A progressão da doença é essa: **ERITEMA MIGRATÓRIO > QUADRO CARDIONEUROLÓGICO > ARTRITE.**
- **Diagnóstico:** clínica + testes laboratoriais (sorologia/cultura/PCR)
- **Tratamento: DOXICICLINA 100mg 2x/dia por 2 semanas**. **PENICILINA G CRISTALINA em casos mais graves, por 4-6 semanas** (com endocardite, por exemplo). A recuperação geralmente é COMPLETA!

Febre Maculosa

- Doença bacteriana: **RICKETTSIA**
- Transmitida pelo carrapato do gênero **AMBLYOMMA ("CARRAPATO ESTRELA")** que parasita **CAVALOS, BOIS, CAPIVARA**... Tem relação com animais de fazenda!
- Inicia com **FEBRE, CEFALEIA E RASH** entre o 2º-6º dia de doença predominantemente palmo-plantar que começa tipicamente em MMII e que depois vira uma lesão hemorrágica/necrosante + possível repercussão sistêmica posteriormente (dor abdominal, insuficiência renal e choque).

Obs: o exantema é clássico, mas nem sempre está presente! A tríade acima está completa somente em 44% dos casos.

- **Diagnóstico:** sorologia é o melhor método (IFI é padrão ouro)
- **Tratamento: DOXICICLINA** 100mg 12/12h com interrupção após 3 dias de apirexia. Alternativa: cloranfenicol.

"Se descobrir a doença na fase do rash e tratar, a evolução é boa."

- Não se esquecer de notificar!

5. DOENÇAS DE TRANSMISSÃO DIRETA

Ebola

- **Agente etiológico:** filovírus **EBOLA,** da família **FILOVIRIDAE.**
- **Reservatório:** ainda é desconhecido (suspeita-se que **MORCEGOS**)
- **Transmissão: PESSOA-PESSOA** (fluidos corporais → os mais importantes são SANGUE, FEZES E VÔMITO). FÔMITES também são possibilidades.
- **Epidemiologia:** principalmente na **ÁFRICA.**
- **Clínica: SINTOMAS INESPECÍFICOS + SINAL DE FAGET** (pode ocorrer) **+ MANIFESTAÇÕES TARDIAS: RASH + TGI + HEMORRAGIAS**.
- Caso suspeito: indivíduo com esses sintomas e procedente nos ÚLTIMOS 21 DIAS de país com transmissão disseminada de Ebola.
- **Diagnóstico: ELISA** ou **PCR** de sangue ou fluidos corporais.
- **Tratamento: SUPORTE!** HV 5-10l/dia.
- **Notificar!**

Febre Purpúrica Brasileira

- Último caso no Brasil em 1993. Apenas 100 casos registrados no mundo.
- Causada pelo **HAEMOPHILUS INFLUENZAE.**
- **FEBRE + SINTOMAS GRAVES + PÚRURAS + CONJUNTIVITE!**
- Tratamento: **AMPICILINA/AMOXICILINA 7 DIAS.**

6. EXTRAS

Febre Tifoide

"Encefalopatia + rash, hemorragia digestiva, perfuração + febre com bradicardia (sinal de Faget)"

Conceito:

- Infecção pela **SALMONELLA** entérica (sorotipo **TYPHI**) e transmissão por **ÁGUA E ALIMENTOS CONTAMINADOS** (às vezes por contato direto)

Ciclo:

- Se carga elevada do patógeno (o que acontece em áreas endêmicas) ou pessoas com hipocloridria (idosos, usuários de IBP) = Salmonella foge do estômago e atinge o delgado → invade as placas de Peyer do íleo → macrófagos fagocitam e caminham pela circulação → vai para o sistema reticuloendotelial → medula (!), baço e fígado → passa pela vesícula e depois é eliminada nas fezes.

Quadro clínico:

→ **1ª-2ª semana: bacteriana**

- **Febre, sinal de Faget, dor abdominal**

→ **2ª-3ª semana: hiper-reatividade**

- **Rash (roséolos tifoídicas), hepatoesplenomegalia, torpor**

→ **A partir da 3ª semana:**

- **Sangramento** (+ comum), **perfuração** (principalmente ileal, + grave)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **A partir da 4ª semana:**

- **Convalescença**
- **Portador crônico** (< 5% dos casos = **o grande fator de risco é a colelitíase**. Outros: sexo feminino, ITU por schistossoma haematobium).

Diagnóstico:

→ **Laboratório**

- Leve desvio para esquerda + linfomonocitose relativa + **LEUCOPENIA PARADOXAL** + **VHS NORMAL** + elevação de TGO, TGP e CPK

→ **Cultura**

- **Hemocultura** (1ª-2ª semana)
- **Coprocultura** (3ª-4ª semana)
- **Mielocultura** (método + sensível)

Obs: prova costuma colocar hemocultura e coprocultura negativas e a conduta é pedir mielocultura

→ **Biópsia**

- **Roséolas tifoídicas** (bx de lesões cutâneas)
- **Placas de Peyer** (bx de delgado)

→ **Sorologia**

- Pode fazer, mas não é tão boa

→ **PCR**

- Pode fazer se persistir dúvida, como hemocultura negativa

Tratamento:

- **CEFTRIAXONE (10-14 dias) OU AZITROMICINA (5 dias)**
- Segundo o MS: **CLORANFENICOL 14-21 dias** (+ barato, mas tem vários efeitos adversos. Risco de aplasia de medula → raro, mas pode acontecer. Pouco usado na prática).
- **DEXAMETASONA 2-3 dias:** se o paciente evoluir com choque/coma
- **Portador crônico: CIPROFLOXACINO 4 SEMANAS +/- COLECISTECTOMIA**
- **NOTIFICAÇÃO** imediata

Profilaxia: SANEAMENTO BÁSICO

E a vacinação? Existe vacina! Mas é pouco imunogênica e o efeito é transitório. Não é usada de rotina. **QUANDO VIAJAR PARA ÁREAS ENDÊMICAS (ÍNDIA, HAITI), EXISTE INDICAÇÃO.**

Causas de ESPLENOMEGALIA:

M = malária (forma imunorreativa)
E = esquistossomose
GA = doença de Gaucher (mucopolissacaridase)
L = leishmaniose visceral
IA = doença hematológica (LMC, MMA, tricoleucemia)

RESUMO – SINDROMES FEBRIS

Febre (7d) + aumento Ht + queda de plaquetas... Até 5d → Isolamento viral ou antigeno NS1 >=6d → ELISA IgM Sinais de alarme / choque → HV 20ml/kg... Sem sinais de alerta → VO 80ml/kg/dia	DENGUE
"dengue" + meningoencefalite	FEBRE DO NILO OCIDENTAL
"dengue" + artrite	CHIKUNGUNYA
Hepatite grave / Faget / Hemorragia / Vacina	FEBRE AMARELA
Sufusão conjuntival / **IRA c/ HipoK** / hemorragia / leucocitose / penicilina G Cristalina	LEPTOSPIROSE
Faget / Rash / Hemorragia e Perfuração / Ceftriaxone	FEBRE TIFOIDE
Pancitopenia + Hepatoesplenomeg + **HIPERGAMAGLOBULINEMIA** >Sensibilidade no diagnostico: Punção Esplênica 1a escolha: Glucantime pacientes graves: AnfoB	CALAZAR

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. ACIDENTES POR ANIMAIS PEÇONHENTOS

Acidentes por Animais Peçonhentos

Conceitos:

→ **Animal peçonhento é diferente de animal venenoso!**

- **Peçonhento:** inocula o veneno na vítima
- **Venenoso:** não inocula veneno (ex: baiacu)
- Ambos são venenosos!

Epidemiologia:

- A região com maior incidência de casos é o **NORTE!**

Ofidismo

Acidente Botrópico

Conceitos:

- **JARARACA (gênero Bothrops)**
- É o acidente **MAIS COMUM (90%) e MAIS MÓRBIDO**

Ação do veneno: "BOLHA + SANGRAMENTO"

- **Proteolítica:** destruição tecidual com necrose, edema, bolhas no local da inoculação
- **Coagulante:** CIVD, ↑tempo de coagulação/INR

"Há tendência hemorrágica! Não costuma haver manifestação de trombose!"

- **Hemorrágico:** sangramento, equimose...

Acidente Laquético

Conceitos:

- **SURUCUCU (gênero Lachesis)**

Ação do veneno:

- Mesmo do botrópico (proteolítica, coagulante e hemorrágica)!
- Diferenças: ocorre em **FLORESTAS** e possui manifestações **PARASSIMPÁTICAS (BRADICARDIA, HIPOTENSÃO, DIARREIA...)**

Acidente Crotálico

Conceitos:

- **CASCAVEL (gênero Crotalus)**
- É o acidente **MAIS LETAL**
- **NÃO gera manifestações locais proeminentes,** diferente dos acidentes botrópico e laquético, visto que seu veneno é destituído de ação proteolítica!

Ações do veneno:

- **Neurotóxica: DIPLOPIA, TURVAÇÃO VISUAL, PTOSE (FÁCIES MIASTÊNICA)** → manifestações neuroparalíticas de **progressão CRANIOCAUDAL.**

"Ocorre dificuldade de liberar a acetilcolina na junção neuromuscular, mas a fraqueza muscular generalizada não é tão evidente. Essa fraqueza é manifestada principalmente na dificuldade de movimentação ocular."

- **Coagulante:** discreto
- **Miotóxico: ↑CPK, MIOGLOBINA, HIPERCALEMIA IRA POR RABDOMIÓLISE** (AÇÃO MAIS LETAL). **"CRONE O MÚSCULO"**

"É o acidente ofídico que mais mata. Geralmente é por essa ação miotóxica!"

Acidente Elapídico

Conceitos:

- **COBRA CORAL (gênero Micrurus e família Elapidae)**
- É o acidente **mais raro**

Ação do veneno:

- Mesmo do crotálico!
- Diferenças: **SEM AÇÃO MIOTÓXICA** (IRA) e a ação neurotóxica é mais sistêmica = **DIFICULDADE RESPIRATÓRIA**.

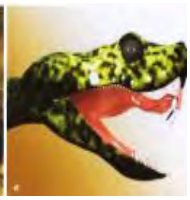
Cobra Coral VERDADEIRA X Cobra Coral FALSA

- **Verdadeira:** anel completo (ventral e dorsal), dente inoculador pequeno, tricolor ("é peçonhenta")
- **Falsa:** anel só na parte dorsal, sem dente inoculador, bicolor (rubro-negra = "é gente boa")

Então...

Mais comum	Botrópico (90%)
Menos comum	Elapídico
Mais mata	Crotálico (insuficiência renal)
Perfil da vítima	Homem 15-49 anos, meio rural, MMII

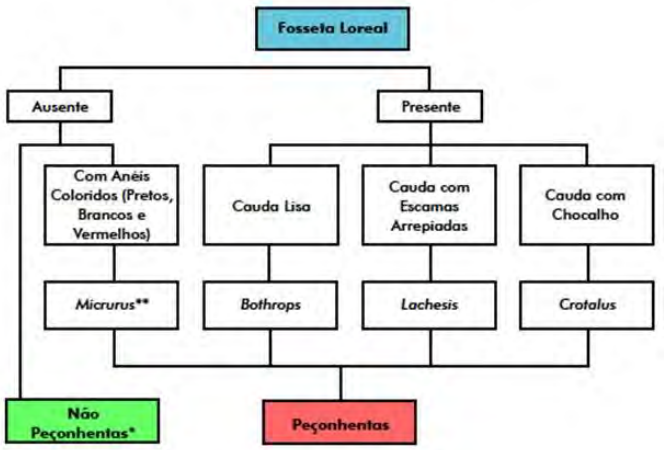
Identificando a cobra...



→ **Peçonhenta**

- Fosseta loreal
- Dentes inoculadores ("presas avantajadas")
- Exceção: coral (ausência de fosseta e presas discreta)

Fluxograma 1
Distinção entre serpentes peçonhentas e não peçonhentas



Diferenciando pela clínica...

→ **Necrosante** (ação local, proteolítica)

- **Botrópico**
- **Laquético** (+ efeitos parassimpaticos/floresta)

→ **Neurotóxica** (fácies miastênica)

- **Crotálico** (+ miotóxico com IRA)

"**C**reatinina = **C**rotálico."

- **Elapídico**

Prevenção e tratamento:

→ **Prevenção:**

- Luvas e botas
- Eliminar os roedores (cobras comem roedores)
- Evitar matas e entulhos

→ **Não fazer:**

- Torniquete de jeito nenhum!

"Você pode, no máximo, fazer um curativo compressivo!"

- Dar bebida alcoólica
- Tirar o membro afetado
- Antibioticoterapia profilática não está indicada! Usar somente no tratamento de complicações (abscesso, celulite, etc)

→ **Medidas gerais:**

- Cuidados locais: repouso e limpeza da região
- Manter elevado e estendido o segmento picado.
- Profilaxia antitetânica
- Notificação compulsória

→ **Medidas específicas (SOROTERAPIA)**

- Via intravenosa
- Indicação: sempre (independente se leve ou grave)
- Dose varia com a gravidade

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **Casos especiais:**

- **Botrópico: DESBRIDAMENTO E FASCIOTOMIA**

"Lembra que aqui há muita ação proteolítica, com áreas de necrose, bolhas, destruição tecidual... Tem que fazer o desbridamento! E outra coisa importante: o veneno não tem ação miotóxica sistêmica, mas como há essa reação proteolítica muito intensa, pode haver lesão muscular e edema gerando síndrome compartimental! Por isso pode fazer a fasciotomia."

- **Crotálico: PREVENIR IRA por rabdomiólise com HIDRATAÇÃO VENOSA, MANITOL, BICARBONATO**

- **Elapídico: NEOSTIGMINA, RIVASTIGMINA (+ atropina)**

"É uma tentativa de reverter a ação neurotóxica aumentando a quantidade de acetilcolina para atuar na junção neuromuscular! A atropina deve ser administrada antes para bloquear os efeitos muscarínicos (bradicardia e hipersecreção da acetilcolina."

NÚMERO DE AMPOLAS DE SORO ANTIOFÍDICO INDICADO PARA CADA TIPO E GRAVIDADE DE ACIDENTE

Acidente	Antiveneno	Gravidade	Nº de ampolas
Botrópico	SAB[b] SABL[c] ou SABC[d]	Leve: quadro local discreto, sangramento discreto em pele ou mucosas; pode haver apenas distúrbio na coagulação	2 a 4
		Moderado: edema e equimose evidentes, sangramento sem comprometimento do estado geral; pode haver distúrbio na coagulação	4 a 8
		Grave: alterações locais intensas, hemorragia grave, hipotensão/choque, insuficiência renal, anúria; pode haver distúrbio na coagulação	12
Laquético[a]	SABL	Moderado: quadro local presente; pode haver sangramentos, sem manifestações vagais	10
		Grave: quadro local intenso, hemorragia intensa, com manifestações vagais	20
Crotálico	SAC[e] ou SABC	Leve: alterações neuroparalíticas discretas; sem mialgia, escurecimento da urina ou oligúria	5
		Moderado: alterações neuroparalíticas evidentes, mialgia e mioglobinúria (urina escura) discretas	10
		Grave: alterações neuroparalíticas evidentes, mialgia e mioglobinúria intensas, oligúria	20
Elapídico	SAEla[f]	Considerar todos os casos como potencialmente graves pelo risco de insuficiência respiratória	10

Fonte: Adaptado do Manual de Diagnóstico e Tratamento de Acidentes por Animais Peçonhentos (2001) e do Guia de Vigilância Epidemiológica (2009).
[a]Devido à potencial gravidade do acidente laquético, são considerados clinicamente moderados ou graves, não havendo casos leves.
[b]SAB = Soro antibotrópico (pentavalente);
[c]SABL = Soro antibotrópico (pentavalente) e antilaquético;
[d]SABC = Soro antibotrópico (pentavalente) e anticrotálico;
[e]SAC = Soro anticrotálico;
[f]SAEla = Soro antielapídico (bivalente).

JARARACA (ACIDENTE BOTRÓPICO)

LEVE (quadro local discreto): **2-4 ampolas**
MODERADO (quadro local evidente): **4-8 ampolas**
GRAVE (quadro local intenso, hipotensão): **12 ampolas**

SURUCUCU (ACIDENTE LAQUÉTICO)

MODERADO (local presente, sem clínica vagal): **10 ampolas**
GRAVE (local intenso, clínica vagal): **20 ampolas**

CASCAVEL (ACIDENTE CROTÁLICO)

LEVE (neuroparalisia discreta, sem mialgia): **5 ampolas**
MODERADO (neuroparalisia evidente, mialgia discreta): **10 ampolas**
GRAVE (neuroparalisia evidente, mialgia intensa): **20 ampolas**

CORAL (ACIDENTE ELAPÍDICO)

GRAVE (todos): **10 ampolas**

ATENÇÃO!

Classificação do acidente botrópico:

	Leve	Moderado	Grave
Clínica local (dor, edema, equimose)	-	++	+++
Sistêmica (choque, anúria, hemorragia)	-	-	+
Ampolas	2-4	4-8	12

"Para cada um dos acidentes ofídicos existe uma classificação em leve, moderado e grave, mas você não tem que guardar o de todos... Guarde para a cobra mais comum! Se for de aranha, guarde da aranha mais comum... Repare que 'leve' tem 4 letras = 4 ampolas. 'Moderado' tem 8 letras = 8 ampolas. No grave a gente faz 12."

Araneísmo

Mecanismo de ação: "Vale para aranha e escorpião!"

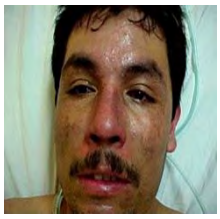
- Ativação de canais de sódio em neurônio (contrário dos anestésicos locais)
  -- Se ativar fibras sensitivas: **DOR**
  -- Autonômicas: manifestações **SIMPÁTICAS OU PARASSIMPÁTICAS**
  -- Motoras: **CONTRATURAS MUSCULARES**

"Como o mecanismo de ação é o mesmo, em casos de acidente com escorpião, caso o soro anti-escorpiônico não estiver disponível, é permitido fazer soro anti-aracnídeo!"

Armadeira (Phoneutria)

- Comum no Sudeste
- Errante ("nômade"): não faz teia e fica em local fixo
- Naturalmente agressiva ("não ataca somente porque se sente ameaçada")
- Ataca geralmente em extremidades
- Clínica: **SINAIS LOCAIS LEVES E SISTÊMICOS PRECOCES**

Viúva Negra (Latrodectus) "Flamenguinha"



- Mais comum no nordeste
- Provoca **CONTRATURAS E FLEXÕES** (pode **SIMULAR ABDOME AGUDO** por contratura de musculatura abdominal e **FÁCIES LATRODECTÍSMICA** por eritema e sudorese de face e pescoço; edema palpebral; blefaroconjuntivite; expressão de dor; contratura de músculos faciais e trismo de masseter.)

Aranha Marrom (Loxosceles)

- Mais comum no **SUL** (especialmente PR e SC)
- Mais frequente: **L. intermedia**
- **MAIS COMUM E A MAIS GRAVE**
- Ocorre mais em **ÁREAS CENTRAIS: COXA E TRONCO**
- Formas clínicas:
  -- **Cutânea (99%):** a lesão característica possui base eritematosa + isquemia central + áreas violáceas pela sufusão hemorrágica = **PLACA MARMÓREA**. Evolução: às vezes cursa com necrose e úlcera de difícil cicatrização. **EVOLUÇÃO MAIS LENTA, APARECE EM HORAS/DIAS**

  -- **Cutânea-visceral (1%):** **ANEMIA HEMOLÍTICA** + IRA/CIVD

EFEITOS DOS VENENOS DAS ARANHAS DE ACORDO COM A ATIVIDADE FISIOPATOLÓGICA

Atividade	Veneno	Efeitos
Dermonecrótica	*Loxosceles*	Necrose cutânea no local da picada
Hemolítica	*Loxosceles*	Hemólise intravascular
Sobre terminações nervosas	*Phoneutria*, *Latrodectus*	Local: dor, edema, sudorese Sistêmico: contraturas musculares, intoxicação adrenérgica/colinérgica

Prevenção:

- Cuidado com as roupas + Eliminar insetos (aranha come inseto)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento:

- **NÃO SE FAZ SOROTERAPIA EM CASOS LEVES!**
- Casos especiais:

-- **Latrodectus (viúva negra):** como não existe soroterapia específica, o MS recomenta o tratamento com analgésicos sistêmicos e fármacos como benzodiazepínicos, gluconato de cálcio e clorpromazina, caso se faça necessário.

-- **Loxocelles (aranha marrom):**

	Leve	*Moderado*	*Grave*
Clínica	*Lesão atípica*	*Lesão < 3cm placa marmórea*	*Lesão > 3cm ou hemólise/IRA/CIVD*
Tratamento específico		*Soro + Prednisona 5d*	*Soro + Prednisona 7-10d*
Seguimento	*Retorno diário por 3d*	*Retorno diário por 5d*	*Encaminhar para centro específico, se disponível*

Obs: quando a lesão cutânea está sob a forma de necrose, o soro já possui eficácia limitada. Nesses casos, medidas de suporte, como o uso de antissépticos, lavagem com permanganato de potássio e curativos locais são recomendados até ser realizada a remoção da escara e acompanhamento cirúrgico para o manejo da úlcera e correção da cicatriz.

Acidente	Soro	Gravidade	Nº de ampolas
Foneutrismo	Antiaracnídico (SAA)	Leve: dor local, edema, eritema, sudorese, piloreção	-
		Moderada: dor local intensa, sudorese, vômitos ocasionais, agitação psicomotora, hipertensão arterial	2 a 4
		Grave: sudorese profusa, sialorréia, vômitos profusos, priapismo, choque, edema pulmonar agudo	5 a 10
Loxoscelismo	Antiloxoscélico (SALox) ou antiaracnídico (SAA)	Leve: aranha identificada, lesão incaracterística, ausência de comprometimento sistêmico	-
		Moderada: independentemente da identificação do agente, lesão sugestiva ou característica, manifestações sistêmicas inespecíficas (exantema, febre), ausência de hemólise	5*
		Grave: lesão característica, manifestações clínicas e/ou evidências laboratoriais de hemólise intravascular	10*

*Recomenda-se a associação com prednisona (adultos: 40 mg/dia; crianças: 1 mg/kg/dia) durante 5 dias.

Escorpionismo

- Mais comum: **escorpião amarelo (Titus senulatus)**
- É **MAIS COMUM E MAIS GRAVE QUE O ARANEÍSMO** ("história de pegar tijolo", "mais presente no ambiente urbano", "construção civil"). Mais comum em **AMBIENTES URBANOS.** É, na verdade, **O ACIDENTE POR ANIMAL PEÇONHENTO MAIS COMUM NO BRASIL.**
- A maioria dos casos tem **EVOLUÇÃO BENIGNA!**
- **MAIS GRAVE NOS EXTREMOS DE IDADE** (importante causa de óbito em crianças)
- **MAIS COMUM EM MEMBROS SUPERIORES!**
- O principal sintoma é a **DOR LOCAL!** No caso do escorpionismo, o **TEMPO** entre o acidente e o início de manifestações sistêmicas graves é **BEM MAIS CURTO** do que para os acidentes ofídicos!
- Diagnóstico diferencial importante **(!)** acidente por **aranha do gênero PHONEUTRIA**, que provoca quadro local e sistêmico semelhantes ao do escorpionismo!
- Escorpiões se reproduzem por partenogênese
- Tratamento:

-- **SORO ANTI-ESCORPIÔNICO (OU ANTI-ARACNÍDEO): NÃO SE FAZ EM CASOS LEVES!** O soro anti-aracnídeo é indicado em casos de impossibilidade de diferenciação entre os acientes com aranhas do gênero Phoneutria, ou em situações de falta de soro anti-escorpiônico.

-- Se tiver manifestação sistêmica (convulsão, bradicardia), é GRAVE (precisa de soro)!

-- Acompanhamento por 6-12 horas após a administração do soro, especialmente em crianças, visto que é um acidente grave!

Acidente	Soro	Gravidade	Nº de ampolas
Escorpiônico	Antiescorpiônico (SAEsc) ou antiaracnídico (SAA)	Leve: dor e parestesia local	-
		Moderada: dor local intensa associada a uma ou mais manifestações: náuseas, vômitos, sudorese, sialorréia, agitação, taquipnéia e taquicardia	2 a 3
		Grave: além das acima citadas, presença de uma ou mais das seguintes manifestações: vômitos profusos e incoercíveis, sudorese profusa, sialorréia intensa, prostração, convulsão, coma, bradicardia, insuficiência cardíaca, edema pulmonar agudo e choque	4 a 6

Acidente por Lagartas

- Gênero de lagarta de interesse para saúde pública: **LONOMIA SP,** que pertence a família **SATURNIIDAE.**
- Quadro clínico: **SINTOMAS LOCAIS + DOR/IRRITAÇÃO.**
- Complicação de prova: **HEMORRAGIAS** (gengivorragias, equimoses, epistaxe, hematúria, hematêmese, etc) com **TAP/TTPA ALARGADOS.**
- Tratamento: **SORO ANTILONÔMICO** nos casos **moderados/graves.**

Acidente	Soro	Gravidade	Nº de ampolas
Lonômico	Antilonômico (SALon)	Leve: quadro local apenas, sem sangramento ou distúrbio na coagulação	-
		Moderada: quadro local presente ou não, presença de distúrbio na coagulação, sangramento em pele e/ou mucosas	5
		Grave: independente do quadro local, presença de sangramento em vísceras ou complicações com risco de morte ao paciente	10

2. PARASITOSES INTESTINAIS

Diarreia por Protozoários

Lembrando...

Trofozoítas são a forma parasitária dos protozoários! São dois intestinais que nos interessam: E. hystolitica ou G. lamblia.

Características básicas dos protozoários:

→ **UNICELULARES** (não visíveis ao olho nu)

→ **NÃO CAUSAM EOSINOFILIA** (nos imunocompetentes)

→ **90% DOS CASOS SÃO ASSINTOMÁTICOS,** mas **TEM QUE TRATAR** (para evitar a transmissão para a comunidade)

Diagnóstico:

→ **CISTOS/TROFOZOÍTA NAS FEZES.**

"Ser unicelular não coloca ovo, ele encista!"

Tratamento:

→ **"NIDAZOL"** (metro/secni/tini) ou nitazoxanida (anita 1cp 12/12h 3d)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

As diferenças...

Amebíase

- **Hábitat: CÓLON/CAPACIDADE DE INVASÃO**
- **Período de incubação: 2-4 SEMANAS**
- **Formas clínicas:**
  - ✓ **Intestinal:** diarreia aguda (**DISENTERIA**) e crônica → diagnóstico diferencial com diarreia bacteriana. Também pode fazer **AMEBOMA** → diagnóstico diferencial com CA colorretal. O acometimento cecal pode confundir com apendicite. **DIAGNÓSTICO COM EPF.**
  - ✓ **Extra-intestinal:** faz **ABSCESSO HEPÁTICO** (principalmente) amebiano → **DOR EM QSD, SINAL DE TORRES-HOMEM, LEUCOCITOSE** → faz diagnóstico diferencial com abscesso piogênico. **DIAGNÓSTICO COM EXAMES DE IMAGEM E SOROLOGIA.** O abscesso amebiano é **ÚNICO**, geralmente em **LOBO DIREITO**, principalmente em pacientes **JOVENS,** com aspecto **ACHOCOLATADO (PASTA DE ANCHOVA).** Tratamento com **METRONIDAZOL.** Drenagem somente se dúvida diagnóstica, risco de ruptura (> 5cm), ausência de resposta ao tratamento ou infecção secundária do abscesso.

Obs: o **ABSCESSO HEPÁTICO PIOGÊNICO**, por sua vez, acomete pacientes mais **VELHOS,** comumente relacionado a **INFECÇÕES EM VIA BILIAR**, de etiologia geralmente **POLIMICROBIANA**, com **HEMOCULTURA POSITIVA**. A clínica é semelhante, mas o laboratório mostra **PADRÃO COLESTÁTICO**, Tratamento é feito com **ATBTERAPIA** e **DRENAGEM**, se necessário

- **Tratamento nos sintomáticos → "NIDAZOL" + TECLOZAN OU ETOFAMIDA** (para as formas intraluminais). Formas leves podem ser tratadas com **SECNIDAZOL** em dose única. Formas graves extra-intestinais devem ser tratadas com **METRONIDAZOL** por 10 dias.
- **Tratamento nos assintomáticos → SÓ TECLOZAN OU ETOFAMIDA**
- **NÃO TRATAR:** entamoeba coli, iodamoena buthschlii, endolimax nana, entamoeba hartmann/díspar

INDICAÇÕES	MEDICAÇÕES
Portador assintomático	**AGENTES LUMINAIS:** Paramomicina, iodoquinol, furoato de diloxanida ou derivados das dicloroacetamidas (teclozam e etofamida). A nitazoxanida (utilizada também para criptosporídeo) é outra droga que pode ser utilizada.
Colite aguda e Abscesso hepático amebiano	**NITROIMIDAZOL:** Tinidazol (mais tolerado e efetivo), metronidazol (disponível para administração parenteral) ou secnidazol. Como nenhum atinge níveis intraluminais elevados, devem ser associados a algum agente luminal.

Giardíase

- **Hábitat: DELGADO/ATAPETA E INFLAMA O INTESTINO**
- **NÃO INVASIVA** (delgado) → "atapeta" o intestino → **MÁ-ABSORÇÃO** (importante diagnóstico diferencial com doença celíaca)
- Muito comum → é resistente a cloração habitual da água
- **Diagnóstico: EPF (FAUST)/ASPIRADO DUODENAL.** Mesmo assim, a eliminação dos cistos pode ser intermitente, tornando o exame falso negativo (por isso recomenda-se a coleta de 3 amostras em 1 semana para o diagnóstico). Nos casos de fezes líquidas, temos predominância de trofozoítas e a técnica mais adequada seria o exame a fresco e a coloração pelo lugol ou hematoxifilina-férrica.
- **Tratamento: "NIDAZOL" OU ALBENDAZOL** (pega helminto, mas se fizer por mais de 5 dias também pega giárdia). O melhor para giárdia é o **TINIDAZOL.**

Obs: fezes mal cheirosas e pálidas → sugerem **ESTEATORREIA** (má absorção)

NÃO CONFUNDE...

QUADRO 69.1 Classificação dos enteroparasitos

Enteroparasitos

- Protozoários
  - *Giardia duodenalis*, sinônimo: *G. intestinalis*; a denominação *lamblia* está em desuso
  - *Entamoeba histolytica*
  - Gênero *Cryptosporidium*

Helmintos ou vermes
- Cilíndricos
  - *Ascaris lumbricoides*
  - *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenalis*
  - *Strongyloides stercoralis*
  - *Enterobius vermicularis*
  - *Trichuris trichiura*
- Chatos
  - *Taenia solium* e *T. saginata*
  - *Schistosoma mansoni*

Diarreia por Helmintos

Características básicas dos helmintos ("vermes"):

→ **VISÍVEIS**
→ **RASH CUTÂNEO**
→ **EOSINOFILIA**
→ **CICLO PULMONAR**
→ A maioria é assintomática, mas **TEM QUE TRATAR**

Quadro clínico comum:

→ **DIARREIA E DOR ABDOMINAL**

Tratamento:

→ **"BENDAZOL"** (albenda/mebenda/tiabenda)

Ascaridíase

"Ascarilus lumbricoides"

- **Habitát: DELGADO**
- **Ciclo evolutivo:** ovo (ingestão) → larva → pulmão, vias aéreas, esôfago → verme (intestino) → ovo (fezes)

Clínica:

- **CICLO PULMONAR** (síndrome de Loeffler), **TOSSE SECA, INFILTRADO PULMONAR MIGRATÓRIO, EOSINOFILIA**
- **INTESTINAL INESPECÍFICO, CÓLICA BILIAR, PANCREATITE**
- **SUBOCLUSÃO INTESTINAL**

ATENÇÃO! Síndrome de Loeffler + Ciclo de Looss → o ciclo define a passagem das larvas pelos pulmões e a síndrome consiste nos achados clínicos resultantes!

Diagnóstico:

- **EPF** (ovos)

Tratamento:

- **"BENZADOL"**
- Outros: **LEVAMISOL** (adora cair na prova), **PAMOATO DE PIRANTEL**
- **Se suboclusão intestinal:** SNG + hidratação/piperazina + óleo mineral/"bendazol" após eliminação
- Em casos de obstrução biliar e pancreática, procede-se a retirada endoscópica dos vermes. Se houver falha, recorre-se a cirurgia.

Obs: 5 helmintos fazem ciclo pulmonar (SANTA)

Strongyloides stercoralis
Ancylostoma duodenale
Necator americanus
Toxocara canis
Ascaris lumbricoides

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Toxocaríase

"Toxocara canis → **LARVA MIGRANS VISCERAL**"

- **Hospedeiro definitivo: CACHORRO**
- **Hospedeiro acidental: HUMANO** (geralmente crianças/contato com areia contaminada por fezes do cachorro)

Clínica:

- **HEPATOMEGALIA, HIPERGAMAGLOBULINEMIA, CICLO PULMONAR, RISCO DE DOENÇA OCULAR, EOSINOFILIA (↑↑↑)**

"É a larva migrando pelas suas vísceras"

- Perceba que, ao contrário da maioria das parasitoses, um quadro típico de dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos, em geral, NÃO ESTÁ PRESENTE!

Diagnóstico:

- **SOROLOGIA** (ELISA)

Tratamento:

- **ALBENDAZOL ± CORTICOIDE** (se ↑inflamação sistêmica)
- Algumas referências dizem que não precisa albendazol (exceto se doença ocular), mas se cair em prova, pode marcar!

Ancilostomíase

"Ancylostoma duodenale/Necator americanus"

- **Hábitat: DELGADO**
- É um **GEO-HELMINTO** (precisa da terra para completar o ciclo)
- **Ciclo evolutivo:** verme → OVO→ verme (intestino) → ovo (fezes) → larva rabditoide (forma não infectante) → larva filarioide (infectante) no solo → penetração na pele → pulmão, vias aéreas, esfago → volta para o intestino.
- A transmissão é **CUTÂNEA!** Não é fecal-oral!
- É o helminto que mais causa **ANEMIA FERROPRIVA** (questão clássica de prova: eosinofilia + anemia)
- Outro achado clássico é a **HIPOPROTEINEMIA!**

Quadro clínico:

- Intestinal inespecífico
- Síndrome de Loeffler
- **ANEMIA FERROPRIVA** (!)

Diagnóstico:

- **EPF** (método de Willis)

Tratamento:

- **"BENDAZOL"**

Não confunda ancilostomíase com **LARVA MIGRANS CUTÂNEA** ("bicho geográfico"), causada pelo Ancylostoma braziliense ou Ancylostoma caninum, nematódeo felino e calino, respectivamente (ver figura ao lado). Em cada ponto de inoculação larvária, surge uma **pápula pruriginosa, que 2-3 dias após transforma-se em uma lesão serpentiforme extremamente pruriginosa, de tonalidade marrom-avermelhada**, devido à migração da larva numa velocidade de alguns milímetros por dia. **O diagnóstico é clínico e o tratamento deve ser feito com tiabendazol tópico 15% ou albendazol ou ivermectina sistêmicos.** As larvas não amadurecem nos seres humanos e, mesmo sem tratamento, morrerão após semanas, com resolução das lesões cutâneas.

Estrongiloidíase

- **Hábitat: DELGADO**
- Também é um **GEO-HELMINTO**
- **Ciclo evolutivo:** OVO→ larva → verme (intestino) → OVO → larva rabditoide (fezes) → larva filarioide (solo) → pele → pulmão, vias aéreas, esôfago → volta para o intestino.
- **É o único que elimina LARVA!**
- A transmissão é **CUTÂNEA!** Não é fecal-oral!

Obs: a larva rabditoide pode se transformar em filarioide ainda dentro do intestino nos imunodeprimidos (principalmente usuários de corticoide em dose imunossupressora) → **AUTOINFESTAÇÃO (RISCO DE SEPSE)**

Quadro clínico:

- **LESÃO CUTÂNEA**
- Síndrome de Loeffler
- Se **AUTOINFESTAÇÃO** (imunodeprimidos): forma disseminada e sepse
- Pode haver **EPIGASTRALGIA** (duodenite)

Diagnóstico:

- **EPF** (método de **BAERMANN-MORAES** para detectar **LARVA)**

Tratamento:

- **IVERMECTINA** (escolha)/cambendazol/tiabendazol/albendazol

Tricuríase

- É o agente do **PROLAPSO RETAL** (tratamento: **PAMOATO DE OXIPIRANTEL**)

Enterobíase (oxiuríase)

- **PRURIDO ANAL** (tratamento: **PAMOATO DE PIRVÍNIO**)

Esquitossomose

- Causa de **HIPERTENSÃO PORTA INTRA-HEPÁTICA PRÉ-SINUSOISAL**
- É um parasita dos **VASOS MESENTÉRICOS!** Não é um parasita intestinal!
- **Ciclo:** ovo (água) → miracídio (caramujo do gênero biomphalaria) → cercária → pele (é de transmissão cutânea) → vasos mesentéricos → destino dos ovos: lúmen retal; parede do reto → retorna ao sistema porta
- **DERMATITE CERCARIANA**
- **FEBRE DE KATAYAMA: FEBRE, SUDORESE, HEPATOESPLENOMEGALIA, EOSINOFILIA** (semelhante à toxocaríase, mas sem síndrome de Loeffler)
- **FORMA CRÔNICA: GRANULOMAS** (HIPERTENSÃO PORTA, HIPERTENSÃO PULMONAR, MIELITE)
- **FENÔMENOS IMUNOLÓGICOS: GLOMERULONEFRITE ESQUITOSSOMÓTICA** (mesangiocapilar)
- **Diagnóstico: EPF** (Lutz e Kato Katz → após 40 dias); **biópsia retal** (+ sensível); **sorologia** (se esquistossomose aguda)
- **Tratamento: PRAZIQUANTEL/OXAMINIQUINE.** Não tratar nos casos de insuficiência hepática grave e insuficiência renal.
- **NOTIFICAR** desde que em áreas não endêmicas.

Resumindo...

Esquitossomose não é somente de intestino e fígado! É raro, mas pode ter no pulmão, na medula, órgãos genitais, pele, retina, tireoide, coração ou **QUALQUER** outro lugar do corpo humano!

RODAPÉ QUE CAI EM PROVA!

Existe um quadro clínico semelhante ao calazar, conhecido como **ENTEROBACTERIOSE SEPTICÊMICA PROLONGADA**. Enterobactérias, após translocação, podem aderir à superfície do verme ou adentrar seu intestino, ocasionando um quadro de **bacteremia persistente que pode gerar febre prolongada, perda de peso, dor abdominal, esplenomegalia de grande monta (da própria esquitossomose), hipoalbuminemia e eosinofilia.**

Teníase

- **SOLIUM** (porco); **SAGINATA** (boi)
- **Ciclo:** ingestão de carne (de porco ou boi) mal cozida contendo LARVAS da tênia (cisticerco)
- **Homem: HOSPEDEIRO DEFINITIVO**
- **Porco ou boi: HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO**

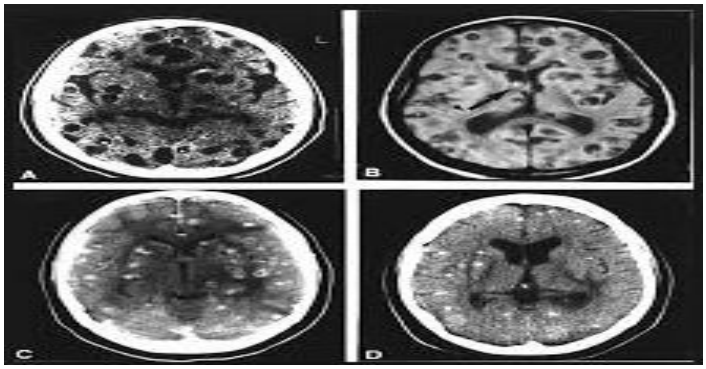
"O homem come a larva e elimina o ovo. O porco ou o boi comem o ovo e eliminam a larva e o ciclo se perpetua. Agora... Se o homem comer o ovo da tênia solium, a história é diferente: surge a neurocisticercose."

- Atenção para o relato da **ELIMINAÇÃO DE PROGLOTES VISÍVEIS** nas fezes.
- **Tratamento: PRAZIQUANTEL**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Neurocisticercose

- Ingestão dos **OVOS** da tênia **SOLIUM** =
"O homem fazendo o papel do porco"
- **Homem: HOSPEDEIRO INTERMEDIÁRIO**
- **CLÍNICA VARIADA** (pode acometer sensibilidade, gerar fraqueza muscular, alteração do comportamento), mas o achado característico é **CRISE EPILÉPTICA SEM ANTECEDENTES NEUROLÓGICOS.**
- **RNM em T1:** melhor método para identificar **LESÕES CÍSTICAS COM ESCÓLEX CENTRAL.**
- **TC:** melhor exame para idenficar **MICROCALCIFICAÇÕES CEREBRAIS**
- **LCR: EOSINOFILIA**



"Na infância, para não confundir com as calcificações de uma doença congênita (toxoplasmose/CMV), se a prova te mostrar somente 'epilepsia + calcificações', deve ser neurocisticercose! Se for doença congênita, geralmente outros achados mais sistêmicos estão presentes."

- **Tratamento:** se lesão em atividade (cistos), usar **ALBENDAZOL POR 8-28** dias **OU PRAZIQUANTEL ± DEXAMETAZONA** (se múltiplas lesões). Mas, **ATENÇÃO!** Nem todos precisam de antiparasitários! Apenas aqueles com doença ativa, sintomáticos, com cistos viáveis, múltiplos, parenquimatosos e com positividade de provas imunológicas no LCR.
- **Detalhe: antes de tratar a neurocisticercose com antiparasitários, devemos sempre excluir doença ocular com exame oftalmológico**. Neste caso, deve-se realizar a excisão cirúrgica dos cistos intraoculares.

Geohelmintos? Ancilostoma e Estrongiloides!

Penetração cutânea? Esquitossomose, Estrongiloides e Ancilostoma

Elimina larva nas fezes? Estrongiloides

Ingestão de larva da tênia? Teníase

Ingestão de ovos da tênia solium? Neurocisticercose

Tratamento com praziquantel? Esquitossomose e teníase

Febre de Katayama? Esquitossomose

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

CARDIOLOGIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Síndrome Metabólica

Pelo menos 3 dos seguintes:

(1) HIPERTENSÃO: PA ≥130/85

(2) HDL: < 40 para homens ou < 50 para mulheres.

(3) TRIGLICERÍDEOS: ≥ 150

(4) OBESIDADE ABDOMINAL: > 102cm (homens) ou > 88cm (mulheres)

"A tendência hoje é fazer um valor de corte por etnia!"

(5) HIPERGLICEMIA: Jejum ≥ 100mg/dl

Hipertensão Arterial

Definição:

- **Níveis elevados e PERSISTENTES de PA com ↑risco cardiovascular**
- PA acima de 115x75 já tem risco cardiovascular mais alto!

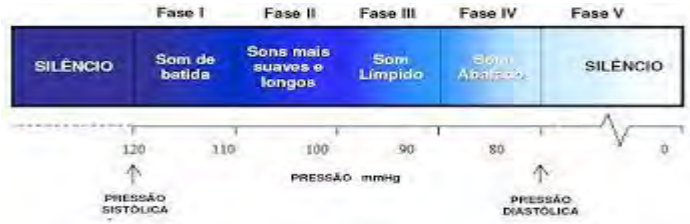
Principais fatores de risco:

- Sexo (+ entre as **MULHERES**)
- Etnia (+ entre os **NEGROS**)
- Socioeconômicos (+ em **MENOR ESCOLARIDADE**)

Semiologia:

- Recomenda-se, pelo menos, a medição da PA **ANUALMENTE** para os adultos com PA < 120 x 80 e a cada **3-6 MESES** para aqueles com PA < 130 x 80.
- As **pernas devem estar descruzadas:** caso contrário, pode haver aumento de 5-8mmHg na PAs e 3-5mmHg na PAd.
- **Manguito na altura do átrio direito.**
- A largura do manguito em adultos varia de 10-16cm. As nomenclaturas são as seguintes:
  - ✓ **Adulto pequeno**: circunferência de braço entre **22-26cm**
  - ✓ **Adulto**: circunferência de braço entre **27-34cm**
  - ✓ **Adulto grande**: circunferência de braço entre **35-44cm**
  - ✓ **Coxa**: circunferência de braço entre **45-52cm**
- Considera-se **ACEITÁVEL** uma **diferença entre os MMS até 20mmHg de PA sistólica e 10mmHg de PA diastólica.** Caso a diferença entre eles seja maior, doenças arteriais devem ser investigadas.
- A medida nas posições ortostática e supina deve ser feita nos **IDOSOS**, **DIABÉTICOS,** portadores de disautonomias, **ALCOOLISTAS** e/ou em uso de medicação anti-hipertensiva. A **hipotensão postural** é caracterizada nos casos de **queda na PAS ≥ 20mmHg ou na PAD ≥ 10mmHg após 3 minutos na posição supina.**

Sons de Korotkoff:



FASE 1: PAS

FASE 5: PAD

Particularidades em IDOSOS, OBESOS e GESTANTES:

→ **HIATO AUSCULTATÓRIO:**

- **Desaparecimento prolongado dos sons durante a deflação do manguito, geralmente entre o final da fase I e o início da fase II dos sons de Korotkoff.**

"Ou seja, quando você começa a desinsuflar o manguito, fica um bom tempo de espera entre o primeiro e o segundo sons. Se você não auscultou o primeiro (PAS), pode achar equivocadamente que o segundo som (fase II) é o primeiro e com isso creditar valores falsamente baixos para a PAS. Por outro lado, pode ter a ideia de PA diastólica falsamente elevada, se o hiato ocorrer na fase final."

→ **PSEUDO-HIPERTENSÃO:**

- Devido a **rigidez dos vasos**, a PA costuma ser **"superestimada".** Essa detecção pode ser identificada através da **MANOBRA DE OSLER**, que consiste na **insuflação do manguito no braço até o desaparecimento e obliteração do pulso radial. Se a artéria permanecer palpável após esse procedimento (sensação de um "tubo firme"), a manobra é considerada positiva.**

→ **OBESOS:**

- Caso o manguito não caiba no braço, podemos **tentar colocar no antebraço e auscultar o pulso radial**.

Etiologia:

- **Primária:** 90-95% dos casos
- **Secundária:** 5-10% dos casos

Quadro clínico:

- **Assintomática** OU **lesão de órgão alvo (LOA)**, que pode ocorrer por 2 mecanismos: vascular ou sobrecarga → **CORAÇÃO, CÉREBRO, RETINA, RIM, ARTERIOPATIA/AORTA**

Retinopatia Hipertensiva (Classificação de Keith-Wagener-Barker)

I = estreitamento arteriolar

II = cruzamento AV patológico

III = hemorragia/exsudato

IV = papiledema

Nefroesclerose Hipertensiva (Benigna x Maligna)

- **Benigna:** quadro + arrastado (**arteriosclerose hialina + hipertrofia de camada média**)
- **Maligna:** quadro + súbito [arteriosclerose hiperplásica ('bulbo de cebola') + necrose fibrinoide]

HAS Acelerada Maligna

- **Retinopatia III, IV + lesão renal**

Diagnóstico:

- **Média de 2 medidas em PELO MENOS 2 consultas:** ≥ 140 x 90
- **Alternativa:** PA ≥ 180 x 110 ou já tem lesão de órgão alvo
- **Se dúvida:**
  - -- MAPA: ≥ 135 x 85 (vigília) | ≥ 130 x 80 (24h) | ≥ 120 x 70 (sono)
  - -- MRPA: ≥ 130 x 80 (devem ser feitas obrigatoriamente 3 medidas pela manhã e 3 medidas pela noite durante 5 dias)

→ **HAS jaleco branco:** MAPA normal, consultório ↑

→ **Efeito jaleco branco:** PAS 20mmHg e/ou PAD 10mmHg maiores

→ **HAS mascarada:** consultório normal, MAPA ↑

"Estudos mostram que a HAS mascarada determina incidência 2x maior de eventos cardiovasculares do que em indivíduos normotensos."

Classificação:

EUA

Categorias	PA sistólica		PA diastólica
Normal	< 120 mmHg	E	< 80 mmHg
Elevada	120 - 129 mmHg	E	< 80 mmHg
HIPERTENSÃO			
Estágio 1	130 - 139 mmHg	OU	80 - 89 mmHg
Estágio 2	> 139 mmHg	OU	> 89 mmHg

BRASIL

Categorias	PAS		PAD
PA Ótima	**< 120**	e	**< 80**
PA Normal	**< 130** (120 – 129)	e/ou	**< 85** (80 – 84)
Pré-HAS	**< 140** (130 – 139)	e/ou	**< 90** (85 – 89)
Estágio 1	**≥ 140** (140 – 159)	e/ou	**≥ 90** (90 – 99)
Estágio 2	**≥ 160** (160 – 179)	e/ou	**≥ 100** (100 – 109)
Estágio 3	**≥ 180**	e/ou	**≥ 110**
HAS Sistólica Isolada	**≥ 140**	e	**Normal**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Exames de Rotina:

- Urina EAS
- Potássio
- Creatinina e TFG
- Glicemia de jejum e Hb glicada
- Colesterol total | HDL | Triglicerídeos (LDL por Friedwald)
- Ácido úrico
- Eletrocardiograma

NÃO TEM SÓDIO!

Estratificação de Risco Cardiovascular:

Quadro 5.4 – Classificação dos estágios de hipertensão arterial de acordo com o nível de PA, presença de FRCV, LOA ou comorbidades

FR, presença de LOA ou doença	PA (mmHg)			
	Pré-hipertensão PAS 130-139 PAD 85-89	Estágio 1 PAS 140-159 PAD 90-99	Estágio 2 PAS 160-179 PAD 100-109	Estágio 3 PAS > 180 PAD > 110
Sem FR	Sem risco adicional	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
1 ou 2 FR	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto	Risco alto
≥ 3 FR	Risco moderado	Risco alto	Risco alto	Risco alto
LOA, DRC estágio 3, DM, DCV	Risco alto	Risco alto	Risco alto	Risco alto

Tratamento:

"Levar em consideração a PA sistólica ou diastólica? A que estiver PIOR!"

→ **Pré-hipertensão: MEV (↓peso, atividade física, dieta DASH → rica em potássio, magnésio e cálcio)**

"A medida mais eficaz é a **REDUÇÃO DO PESO**!"

Modificações no peso corporal e na ingestão alimentar e seus efeitos sobre a PA

Medida	Redução aproximada da PAS/PAD	Recomendação
Controle do peso	20-30% na redução da PA para cada 5% de perda ponderal	Manter IMC < 25 kg/m² até 65 anos Manter IMC < 27 kg/m² após 65 anos Manter CA < 80 cm nas mulheres E < 94 cm nos homens
Padrão alimentar	Redução de 6,7/3,5 mmHg	Adotar a dieta DASH
Restrição do consumo de sódio	Redução de 2 a 7 mmHg nas PAS e de 1 a 3 mmHg na PAD com redução progressiva de 2,4 a 1,5 sódio/dia, respectivamente	Restringir o consumo diário de sódio para 2,0 g, ou seja, 5g de cloreto de sódio
Moderação no consumo de álcool	Redução de 3,31/2,04 mmHg com a redução de 3-6 de 1-2 doses/dia	Limitar o consumo diário de álcool a 1 dose* nas mulheres e pessoas com baixo peso e 2 doses nos homens

*Uma dose contém cerca de 14g de etanol e equivale a 350 ml de cerveja, 150 ml de vinho e 45 ml de bebida destilada.

Tabela 2 – Evidências da atividade física e do exercício físico na redução da PA

Medida	Redução aproximada da PAS/PAD
Atividade física diária	3,6/5,4 mmHg[42]
Exercício aeróbico	2,1/1,7 em pré-hipertensos 8,3/5,2 mmHg em hipertensos[43]
Exercício resistido dinâmico	4,0/3,8 mmHg em pré-hipertensos Não reduz em hipertensos[43]

PARA TODOS OS HIPERTENSOS É RECOMENDADO FAZER NO MÍNIMO 30 MINUTOS DE ATIVIDADE FÍSICA MODERADA, DE FORMA CONTÍNUA (1 x 30 minutos) ou acumulada (2x 15 minutos ou 3x 10 minutos) em 5-7 DIAS NA SEMANA!

→ **HAS estágio I: MONOTERAPIA**

Obs: se HAS estágio I SEM OUTRO FATOR DE RISCO = pode fazer 3-6 meses de MEV antes de entrar com remédio!

Obs: se ≥ 3 fatores de risco/síndrome metabólica = é válido entrar direto com 2 drogas!

→ **HAS estágio II: 2 drogas (associação)**

→ **HAS sistólica isolada: depende da PA sistólica**

Escolhendo a droga...

Drogas de 1ª linha:

- **TIAZÍDICO, BLOQUEADOR DO CANAL DE CÁLCIO, IECA, BRA**

Drogas de 2ª linha:

- **BETABLOQUEADOR,** clonidina, hidralazina, metildopa, alisquireno (inibidor direto da renina → impede conversão de angiotensinogênio em angiotensina I), rilmenidina, moxonidina, minoxidil, reserpina.

Obs: em relação ao alisquireno, não existem trabalhos que confirmem redução de mortalidade cardiovascular com seu uso em longo prazo, e um estudo em diabéticos revelou inclusive a possibilidade de malefícios.

Detalhe que pode cair...

- A diretriz brasileira de HAS determinou (2020) que **o melhor método para aferição da PA em consultório é através do APARELHO AUTOMÁTICO COM AFERIÇÃO PELO MÉTODO OSCILOMÉTRICO** em detrimento ao método tradicional, caso o aparelho seja devidamente certificado e a artéria usada seja o de artéria braquial (e não radial).

Indicações específicas:

IECA/BRA

- **JOVENS, BRANCOS**
- **NEFROPATAS, DM, ICC, IAM PRÉVIO, HIPERURICEMIA** (principalmente losartan)
- Lembrando: dilatam preferencialmente a arteríola eferente da alça glomerular e com isso reduzem a pressão intraglomerular e a filtração de proteínas → úteis para **REDUZIR PROTEINÚRIA.**

TIAZÍDICOS

- **NEGROS, IDOSOS**
- **OSTEOPOROSE**

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

- **NEGROS, IDOSOS**
- **FA, DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA**
- São drogas **ANTI-ANGINOSAS** (coronariodilatadoras e redutoras do consumo miocárdico de oxigênio) e **BRADICARDIZANTES.**

FUROSEMIDA

- São reservados para HAS associada a **INSUFICIÊNCIA RENAL COM TFG < 30 OU CR > 2,5** e na **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM RETENÇÃO DE VOLUME.** Em pacientes hipervolêmicos, pode-se associar tiazídico e diurético de alça para controle do edema e da PA, embora os efeitos adversos sejam mais comuns.

Efeitos adversos...

IECA/BRA

- **IRA, ↑K:** não usar se creatinina > 3 (contraindicação relativa), K > 5,5 ou estenose bilateral de artérias renais.
- **Angioedema:** os dois podem causar
- **Tosse:** só IECA (por aumento de bradicinina)
- Pode causar **hepatite e icterícia colestática.**

TIAZÍDICOS

- **4 HIPO:** volemia, natremia, CALEMIA, magnesemia
- **3 HIPER**: glicemia, lipidemia, uricemia (não usar se gota)

Obs: CLORTALIDONA é o melhor tiazídico!

BLOQUEADOR DO CANAL DE CÁLCIO

- Dipinas (vasosseletivas): cefaleia, **edema de MMII**
- Diltiazem, verapamil (cardiosseletivas): **bradiarritmias**

BETABLOQUEADOR

- Evitar em pacientes com **doença isquêmica de extremidades** (ex: fenômeno de Raynaud).
- Em maiores de 60 anos, reservar o uso apenas para coronariopatia, disfunção sistólica, arritmias ou IAM prévio.
- Desregulam o metabolismo **LIPÍDICO e GLICÊMICO**
- Suspensão brusca pode causar **rebote.**
- Também pode causar **insônia, pesadelo, depressão, astenia e disfunção sexual.**
- Podem **mascarar sintomas de hipoglicemia**

HIDRALAZINA E MINOXIDIL (VASODILATADORES DIRETOS)

- **Taquicardia reflexa** (efeito + comum) | LES farmacoinduzido

AGONISTAS DOS RECEPTORES ALFA-2-ADRENÉRGICOS

- Clonidina: boca seca, sedação e disfunção sexual. Sua suspensão abrupta pode causar grave e perigosa **crise hipertensiva adrenérgica (rebote).**
- Metildopa: **hepatite, cirrose, anemia hemolítica autoimune, galactorreia, hipotensão postural.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: IECA ou BRA; betabloqueadores; diuréticos; antagonistas da aldosterona.

FIBRILAÇÃO ATRIAL: betabloqueadores ou antagonistas do cálcio (diltiazem ou verapamil).

DIABÉTICOS: todos os anti-hipertensivos, com vantagens para IECA nos pacientes nefropatas.

NEFROPATIA CRÔNICA: IECA ou BRA. Diuréticos são a segunda opção para o tratamento.

TRANSPLANTADOS: antagonistas do cálcio são a primeira escolha par o tratamento (essas drogas revertem a vasoconstrição arteriolar gerada pela ciclosporina). IECA ou BRA e diuréticos também poderiam ser associados nessa situação, assim como betabloqueadores, simpaticolíticos de ação central e vasodilatadores.

BRANCOS/JOVENS: IECA e betabloqueadores

IDOSOS/NEGROS: diuréticos tiazídicos ou antagonistas do cálcio (respondem menos a BB, IECA e BRA). O uso de terapia não farmacológica também mostrou mais benefício em negros que em brancos.

GESTANTES: metildopa ou hidralazina ou pindolol.

ENXAQUECA/TREMOR ESSENCIAL: betabloqueadores.

HPB: alfa-1-bloqueadores (doxasozin, terasozin, tamsulozin).

OSTEOPOROSE: diuréticos tiazídicos.

NEFROLITIASE POR OXALATO DE CÁLCIO: diuréticos tiazídicos.

ENTÃO... NÃO PODE ERRAR!

CLASSIFICAÇÃO	CONDUTA
TODOS	↓Peso, dieta DASH, ATV 30min/dia, ↓Na (< 2g)
Pré-HAS + ↑risco E1 Idoso frágil	**1 Droga:** IECA | BRA | Tiazídico | Bloq. Ca
E1 + ↑risco E2 E3	**2 Drogas:** IECA ou BRA + outra classe

Levar em consideração a PA sistólica ou diastólica? A que estiver PIOR!

→ **PRÉ-HIPERTENSÃO**

- **SOMENTE MEV!**
  - ✓ **↓PESO (MEDIDA MAIS EFICAZ)**
  - ✓ **ATIVIDADE FÍSICA 30M/DIA**
  - ✓ **DIETA DASH**
  - ✓ **REDUÇÃO DE SÓDIO (< 2G).**
- **Se alto risco, idoso frágil, idade > 80 anos: MEV + MONOTERAPIA**

→ **HAS ESTÁGIO I**

- **MONOTERAPIA**
  - ✓ **Se HAS estágio I SEM OUTRO FATOR DE RISCO = PODE FAZER 3-6 MESES DE MEV ANTES DE ENTRAR COM REMÉDIO!**
  - ✓ **Se alto risco/síndrome metabólica = É VÁLIDO ENTRAR DIRETO COM 2 DROGAS!**

→ **HAS ESTÁGIO II/III:**

- **2 DROGAS (ASSOCIAÇÃO)**

→ **HAS sistólica isolada:**

- **DEPENDE DA PA SISTÓLICA**

ALVOS

Geral: < 140 x 90 (EUA: < 130 x 80)
Alto risco (DM, LOA, ≥ 3 f. risco): < 130 x 80
Idoso frágil: < 160 x 90

HAS Resistente

3 OU MAIS DROGAS, OTIMIZADAS, INCLUINDO DIURÉTICO!

- Má aderência | Efeito do jaleco branco → se essas condições forem descartadas, uma quarta medicação deve ser adicionada: **ESPIRONOLACTONA!**
- Outras opções mais invasivas: implantação de marca-passo no barorreceptor carotídeo, ablação por radiofrequência de nervos renais (denervação simpática renal) ou anastomose arteriovenosa ilíaca central.
- HAS secundária: desconfiar se início antes dos 30 anos ou depois dos 60 anos!

OS 11 SINAIS DE HAS SECUNDÁRIA

(1) Início precoce (< 30 anos) ou tardio (> 65 anos). Alguns autores citam como limite antes dos 20 e acima dos 55 anos.
(2) HAS grave (acelerada/maligna); resistente; com LOA desproporcional ao grau de hipertensão; de início súbito ou com exacerbação de níveis previamente controlados.
(3) HAS lábio + tríade do feocromocitoma: palpitações, sudorese e cefaleias em crise.
(4) Uso de drogas e medicamentos que possam elevar PA.
(5) Sinais de endocrinopatia (ex: cushing, hipotireoidismo, hipertireoidismo, hiperparatireoidismo).
(6) Presença de massa ou sopro abdominal.
(7) Assimetria de pulsos femorais.
(8) Aumento de creatinina, redução da TFG, piora da função renal com uso de IECA (estenose de artéria renal bilateral).
(9) Hipocalemia espontânea (< 3 e não relacionada a diuréticos).
(10) Exame de urina anormal: proteinúria ou hematúria.
(11) Sintomas de apneia durante o sono.

Hiperaldosteronismo

- **HAS + HIPOCALEMIA = PENSAR EM HIPERALDOSTERONISMO!**

"Potássio baixo: constipação/câimbras."

- **Hipertensão renovascular (estenose de artéria renal): ↑renina** = hiperaldosteronismo secundário → **IECA ou BRA** (só não usar se estenose bilateral ou unilateral em rim único)
- **Adenoma/hiperplasia de adrenal = ↓renina** = hiperaldosteronismo primário = **espironolactona + ressecar tumor**
- É importante dosar aldosterona e atividade da renina plasmática!
  - ✓ Aldosterona sérica > 15
  - ✓ Relação Aldosterona/Atividade de renina plasmática > 30

Feocromocitoma

- **CRISES ADRENÉRGICAS TÍPICAS E ALTERNÂNCIA COM HIPOTENSÃO** (por abuso prévio de anti-hipertensivos) + **CEFALEIA + PALPITAÇÃO**
- Urina 24h: catecolaminas e **METANEFRINAS** urinárias. Após confirmação: localizar tumor **(TC/RNM/PET/CINTILO MIBG)**
- A conduta é cirúrgica! Preparo: **ALFA-BLOQUEIO** (fenoxobenzamina > prazozim/doxazozin) por 10 dias e **BETA-BLOQUEIO** depois do alfa-bloqueio. "Bloqueio alfabético"

Doença Renovascular

- Obstrução (única ou múltipla) das artérias renais
- Causas: **ATEROSCLEROSE** (90%) ou **DISPLASIA FIBROMUSCULAR**
- Suspeitar se HAS precoce ou tardia, refratária ao tratamento, **EPISÓDIOS REPETIDOS DE EDEMA AGUDO DE PULMÃO**
- Diagnóstico por arteriografia renal, doppler de artérias renais ou angioRNM
- Tratamento clínico com **IECA, BRA, BETABLOQUEADORES OU BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO.**
- **Indicações para correção de estenose: HAS resistente, acelerada maligna ou intolerância à medicação; perda progressiva da função renal com estenose bilateral ou unilateral em rim único ou ICC ou EAP de repetição**. **Percutâneo** é o ideal; **cirúrgico** se obstrução total da artéria, grandes fístulas ou insucesso do tratamento endovascular.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Causas de HAS secundária: (maiores detalhes nos módulos específicos)

Ronco, sonolência diurna, obesidade	**Apneia do sono**	Polissonografia (noite)
HAS resistente ao tratamento, hipocalemia, nódulo adrenal	**Hiperaldo 1º**	Aldosterona Renina
Insuficiência renal, edema, ureia elevada, creatinina elevada, proteinúria, hematúria	**Doença Renal Parenquimatosa (principal causa)**	TFG USG renal Albuminúria
Hipertensão paroxística, cefaleia, sudorese, palpitações, taquicardia	**Feocromocitoma**	Catecolaminas e Metanefrinas Urinárias
Sopro sistólico/diastólico abdominal, edema pulmonar súbito, hipocalemia, alterações de função renal por IECA/BRA	**HAS renovascular (hiperaldo 2º)**	Doppler AngioRNM AngioTC
Intolerância ao calor, perda de peso, palpitações, hipertensão sistólica, exoftalmia, tremores, taquicardia	**Hipertireoidismo**	TSH T4 livre
Fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, hipertensão diastólica, fraqueza muscular	**Hipotireoidismo**	TSH T4 livre
Cefaleia, fadiga, problemas visuais, aumento de mãos, pés e língua	**Acromegalia**	GH IGF-1
Pulsos femorais reduzidos ou assimétricos, RX de tórax anormal	**Coarctação de Aorta**	TC Aortografia
Litíase urinária, osteoporose, depressão, letargia, fraqueza muscular	**Hiperpara**	Cálcio PTH
↑peso, fadiga, hirsutismo, amenorreia, lua cheia, corcova, estrias purpúricas, obesidade central	**Cushing**	Cortisol basal Supressão com dexametasona

Crise Hipertensiva

- **Conceito:** aumento súbito e expressivo da PA (em geral PAd ≥ 120)

Emergência

- Lesão **AGUDA** de órgão-alvo
  - ✓ **↓PAM 20-25% NA PRIMEIRA HORA** (redução IMEDIATA).
  - ✓ Nas próximas 2-6h: tentar chegar em ~ 160 x 100
  - ✓ Nas próximas 24h: tentar chegar em ~ 135 x 85

- **Exceções:**

(1) Dissecção aórtica: redução BRUSCA de FC/PA (ver adiante)

(2) AVEi: só reduzir se ≥ 220 x 120 ou 185 x 110 se usar trombolítico

- **DROGAS IV:** nitroprussiato (nipride), nitroglicerina (tridil = boa para SCA), labetalol (alfa e betabloqueador), esmolol, hidralazina (gestante)

ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA:

- Definição: **HIPERFLUXO CEREBRAL/EDEMA.**
- Clínica: **CEFALEIA, NÁUSEAS, CONFUSÃO, CONVULSÃO, PARESIA**...
- Tratamento: **NITROPRUSSIATO IV** (↓25% da PA em 2-3 horas).

HIPERTENSÃO ACELERADA MALIGNA:

- Definição: **RETINOPATIA GRAUS III/IV ± LESÃO RENAL.**
- Clínica: **FUNDOSCOPIA ALTERADA** (hemorragias/exsudato/papiledema), **PIORA DA FUNÇÃO RENAL** (não é obrigatório), **ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA.**
- Tratamento: **NITROPRUSSIATO IV** (↓25% da PA em 2-3 horas).

DISSECÇÃO AÓRTICA

- **DOR COM IRRADIAÇÃO INTERESCAPULAR, DIFERENÇA DE PA ENTRE MEMBROS, SOPRO DIASTÓLICO (INSUFICIÊNCIA AÓRTICA).**
- **DeBakey:** toda a aorta (I); só ascendente (II); só descendente (III)
- **Stanford:** pega ascendente (A); não pega ascendente (B)
- Se pegar ascendente, o tratamento é cirúrgico!
- Manter FC < 60 e PAS ≤ 120.
- Iniciar com betabloqueador (propranolol, metoprolo, esmolol) e se o paciente se mantiver hipertenso, acrescentar nitroprussiato.

INTOXICAÇÃO POR COCAÍNA

- **DIAZEPAM VENOSO! NÃO FAZER BETABLOQUEADOR!**

CRISE DE REBOTE DE CLONIDINA:

Urgência

- RISCO de lesão de órgão-alvo (IAM, AVE, IC prévios)
- **PA ≤ 160 x 100 em 24-48h**
- **DROGAS VO:** furosemida, IECA, clonidina (evitar nifedipina sublingual)
- Tratar com **CLONIDINA ORAL** e depois **RETIRAR PAULATINAMENTE**

Intoxicação por Nitroprussiato

"Existe cianeto na composição!"

Causas: uso prolongado (> 48 horas), ↑dose (> 2mcg/kg/minuto), disfunção de órgão (principalmente hepática e renal)

Ciclo: nitroprussiato → cianeto (fígado) → tiocianato → excreção (rim)

Obs: a LUZ acelera essa transformação de nitroprussiato em cianeto!

Clínica: toxicidiade gastro/neuro + acidose metabólica.

Tratamento: suspender/reduzir + vitamina B12 (antídoto do cianeto)

Tabela de infusão contínua de nitroprussiato

Dose (µg/kg/min)		0,5 µg	1,0 µg	2,0 µg	4,0 µg	6,0 µg	8,0 µg
Peso	50 kg	7,5 ml/h	15 ml/h	30 ml/h	60 ml/h	90 ml/h	120 ml/h
	60 kg	9 ml/h	18 ml/h	36ml/h	72 ml/h	108 ml/h	144 ml/h
	70 kg	10 ml/h	21 ml/h	42 ml/h	84 ml/h	126 ml/h	168 ml/h
	80 kg	12ml/h	24 ml/h	48 ml/h	96 ml/h	144 ml/h	192 ml/h
	90 kg	14 ml/h	27 ml/h	54 ml/h	108ml/h	162 ml/h	216 ml/h
	100 kg	15 ml/h	30 ml/h	60 ml/h	120 ml/h	180 ml/h	240 ml/h

2. VALVULOPATIAS

Semiologia Cardiovascular

Focos de Ausculta

- Mitral: 5º EIC na linha hemiclavicular
- Tricúspide: borda esternal esquerda baixa
- Aórtico: 2º EIC direito
- Aórtico acessório: 3º EI esquerdo
- Pulmonar: 2º EI esquerdo

Bulhas Cardíacas

- B1: fechamento das atrioventriculares (mitral e aórtica)
- B2: fechamento das semilunares (aórtica e pulmonar)
- Sopro entre B1 e B2: sistólico
- Sopro entre B3 e B4: diastólico
  - -- B3: sobrecarga de volum3 = insufici3ncia

" A B3 audível geralmente significa sobrecarga volumétrica. Pode ocorrer de forma fisiológica em crianças, adolescentes, atletas e em síndromes hiperdinâmicas. A B3 patológica ocorre em 3 situações principais: sobrecarga de volume crônica (ex: insuficiência mitral/aórtica crônica, CIV/CIA), redução da complacência ventricular (ex: cardiomiopatias dilatadas, restritivas ou hipertróficas) e na descompensação da IC sistólica."

  - -- B4: sobrecarga de press4o = estenose

"Pode ocorrer em atletas de atividade isométrica (ex: halterofilismo), que geralmente possuem HVE concêntrica. As causas mais comuns são: HVE concêntrica (relacionada ao idoso, HAS, estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica), doença isquêmica do miocárdio e as cardiomiopatias dilatadas e restritivas. E lembra: na FA não pode ter B4, pois a contração atrial é perdida."

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Desdobramento de 2ª Bulha

O que ocorre na inspiração profunda?

- Aumenta retorno venoso e atrasa P2 (componente pulmonar de B2), já que passa mais sangue pela válvula pulmonar (tendo que passar mais tempo aberta). Esse é o desdobramento **FISIOLÓGICO**!

E o paradoxal?

- Desaparece na inspiração profunda, pois já havia A2 (componente aórtico de B2) atrasado. Exemplos: **BRE, ESTENOSE AÓRTICA.**

E o fixo/constante?

- O desdobramento se acentua ou se mantém na inspiração profunda, pois o paciente já tinha P2 atrasada. Exemplos: **BRD, CIA**

Valvulopatias

→ **Estenose:** restrição à abertura

→ **Insuficiência:** fechamento inadequado

Estágios de Progressão:

A: fatores de risco para valvopatias

B: valvopatia leve-moderada e assintomática (doença progressiva)

C: valvopatia grave e assintomática

D: valvopatia grave e sintomática

Indicações Cirúrgicas Classe I:

- **Doença grave** sintomática (estágio D)
- **Doença grave** com ↓FE (alguns no estágio C)
- **Doença grave** com indicação de cirurgia cardíaca por outro motivo

Estenose Mitral

Causas:

- **REUMÁTICA** (95%). É algo **CRÔNICO!**

História Natural:

- Aumento AE → Congestão pulmonar (HAP passiva) → Insuficiência de VD (HAP reativa). O VE é poupado!

Quadro Clínico:

- **FA** (por aumento do AE e desorganização do circuito elétrico), **ROUQUIDÃO** (por compressão do AE no laríngeo recorrente), **DISFAGIA** (por compressão do AE no esôfago), **DISPNEIA** (por congestão pulmonar)

Semiologia:

- **SOPRO (RUFLAR) DIASTÓLICO**
- **HIPERFONESE DE B1** (valva mitral se fecha com mais força)
- **ESTALIDO DE ABERTURA** ("fecha forte a abre estalando")
- **REFORÇO PRÉ-SISTÓLICO** (representa a contração atrial)

Exames Complementares:

- ECG: **onda P alargada** | **índice de Morris** (parte da onda P negativa) em V1.
- RX: **sinal do duplo contorno a direita; sinal da bailarina.**
- ECO: se **área valvar < 1,5cm = GRAVE.**

Tratamento:

- **BETABLOQUEADOR** (controla a FC) + **DIURÉTICO** (congestão) + **ANTICOAGULAÇÃO** (tratar a FA) + **ATB** para prevenir recorrências de febre reumática.

Quando Intervir?

- **Se ESTENOSE GRAVE (área < 1,5) + SINTOMA ou HAP (PSAP > 50) ou FA DE INÍCIO RECENTE.**
  - ✓ **Comissurotomia percutânea com balão:** block < 8, ausência de insuficiência mitral associada, **AUSÊNCIA DE TROMBO.**
  - ✓ **Comissurotomia cirúrgica:** os mesmos acima, mas com presença de trombo intra-atrial.
  - ✓ **Troca valvar:** block > 11, insuficiência mitral moderada-grave, presença de valva calcificada.

Estenose Aórtica

Causas:

- **DEGENERAÇÃO CALCÍFICA → MAIS COMUM** (idosos, hipertensos, diabéticos, dislipidêmicos)
- Bicúspide congênita/sequela de febre reumática.

História Natural:

- **HVE** (em fases avançadas) gera 3 consequências:
  - ✓ Aumento de demanda: **ANGINA**
  - ✓ Redução do fluxo: **SÍNCOPE**
  - ✓ Disfunção: **DISPNEIA (ICC)**

Semiologia:

- **SOPRO MESOSSISTÓLICO EM DIAMANTE**
- **DESDOBRAMENTO PARADOXAL DE B2**
- **PULSO PARVUS E TARDUS:** baixa amplitude e longa duração
- **PRESENÇA DE B4**
- **FENÔMENO DE GALLAVARDIN:** sopro sistólico no foco mitral por transmissão de vibração.

Exames Complementares:

- ECG: sinais de HVE **(↑QRS E INVERSÃO ASSIMÉTRICA DA ONDA T [STRAIN] EM V5 E V6).**
- RX: dilatação do VE
- ECO: se área valvar < 1cm² = GRAVE.

Tratamento:

- O **MEDICAMENTOSO É INSATISFATÓRIO!**
- Devemos **EVITAR BETABLOQUEADORES** → são medicamentos que reduzem a contração e é justamente disso que o coração precisa.

Quando Intervir?

- **Se ESTENOSE GRAVE (área < 1) + SINTOMA ou FE < 50%.**
  - ✓ **Troca valvar por CATETER:** se elevado risco cirúrgico
  - ✓ **Se > 65 anos:** optar por VALVA BIOLÓGICA.

"A valva biológica requer 3 meses de anticoagulação, mas tem mais chances de degenerar. A mecânica, por sua vez, tem menos chances de degenerar, mas querer anticoagulação por tempo indeterminado."

Insuficiência Mitral

Causas:

-**PROLAPSO MITRAL (DEGENERAÇÃO MIXOMATOSA)** ou sequela de febre reumática→ CRÔNICO.

- **ENDOCARDITE, IAM, LESÃO AGUDA DE FEBRE REUMÁTICA** → AGUDO.

História Natural:

- ↑AE e VE → Insuficiência cardíaca
  - ✓ Fase compensada: **HVE EXCÊNTRICA**
  - ✓ Fase descompensada: FE < 60% (podem surgir sintomas)

Semiologia:

- **SOPRO HOLOSSISTÓLICO**
- **PRESENÇA DE B3**
- **ICTUS VE DESVIADO**
- **PRINCIPAL LESÃO AGUDA DA FEBRE REUMÁTICA**

Exames Complementares:

- ECG: **SOBRECARGA SISTÓLICA DE CABRERA (ONDAS T APICULADAS E ↑QRS, QUE INDICAM SOBRECARGA VENTRICULAR)**
- RX: HVE
- ECO: **se fração regurgitante ≥ 50% = GRAVE.**

Tratamento:

- **MEDICAMENTOSO!** Tratar a insuficiência cardíaca...

Quando Intervir?

- **Se FR ≥ 50% (grave) + sintoma ou FE < 50%** = **VALVOPLASTIA** (**ANEL DE CARPENTIER**). **Se reumática: TROCA VALVAR.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Insuficiência Aórtica

Causas:

- AGUDAS: **dissecção/endocardite**
- CRÔNICAS: **reumática/aterosclerose/marfan**

História Natural:

- ↑VE → Sobrecarga de volume e HVE → IC
- Isquemia miocárdica → **REDUÇÃO DA PA DIASTÓLICA** (o momento da perfusão das coronárias se dá na diástole).

Semiologia:

- **SOPRO DE AUSTIN-FLINT**: sangue refluído pela valva aórtica leva a estenose mitral funcional (mas sem lesão, sem hiperfonese de B1)
- **ICTUS DE VE DESVIADO**
- **PODE HAVER B3 POR SOBRECARGA DE VOLUME**
- "Tudo pulsa na insuficiência aórtica"
  -- **PULSO DE CORRIGAN (EM MARTELO D'ÁGUA):** rápida ascensão e rápida queda
  -- **SINAL DE MUSSET:** pulsação da cabeça
  -- **SINAL DE MULLER:** pulsação da úvula
  -- **SINAL DE QUINCKE:** pulsação nos leitos ungueais

Exames Complementares:

- ECG: **SOBRECARGA VOLUMÉTRICA DE CABRERA.**
- RX: aumento de VE/aorta dilatada.
- ECO: **se fração regurgitante > 50% = GRAVE.**

Tratamento:

- Sintomático: **VASODILATADORES (**bloq-CA/IECA) para abrir a periferia que não está sendo perfundida.

Quando Intervir?

- **Se FR > 50% (GRAVE) + SINTOMA ou FE <50% através de TROCA VALVAR.**

APRENDE! Quando intervir em valvopatias? Quando é GRAVE!

- ✓ **Estenose: área < 1 (aórtica) ou < 1,5 (mitral)**
- ✓ **Insuficiência: FR > 50%**

Manobras Semiológicas

Qual a consequência das manobras nos sopros cardíacos?

→ Valsalva

- Aumenta a pressão intratorácica e atrapalha o retorno venoso = chega menos sangue no coração > passa menos sangue pelas válvulas > REDUZ O SOPRO na grande maioria das doenças.
- Exceções: cardiomiopatia hipertrófica e prolapso mitral

→ Agachamento (acocoramento)

- É o raciocínio oposto de Valsalva. O retorno venoso é facilitado e há **AUMENTO DO SOPRO.**
- Exceções: cardiomiopatia hipertrófica e prolapso mitral

→ "Handgrip"

- Manobra: fechar a mão com intensidade por 10 segundos
- Consequência: aumenta a RVP (principalmente em MMSS)
- **AUMENTA SOPRO DA INSUFICIÊNCIA AÓRTICA**
- **DIMINUI O SOPRO DA ESTENOSE AÓRTICA**

→ Uso de vasodilatadores

- É o raciocínio oposto de "handgrip". É como se "abrisse a periferia", diminuindo a RVP.
- **DIMINUI O SOPRO DA INSUFICIÊNCIA AÓRTICA**
- **AUMENTA O SOPRO DA ESTENOSE AÓRTICA**

→ Inspiração (Rivero Carvalho)

- **AUMENTA A INTENSIDADE DOS SOPROS À DIREITA** (tricúspide, pulmonar), pois passa mais sangue pelo coração direito com a inspiração profunda

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Abordagem do Edema

→ **Generalizado ("anasarca")**

- Pensar em condições **orgânicas** (coração, fígado, rim, tireoide)

→ **Localizado**

- Pensar em problema **vascular** (venoso, linfático, arterial, alérgico)
- Comum o sinal do cacifo (também chamado de sinal de Godet).
- No edema linfático é comum a ausência de cacifo

→ **Cavitário ("derrames")**

- Constituem o edema de **serosas**

Insuficiência Cardíaca

Classificação:

→ **Aguda x Crônica**

- Não existe um tempo específico para definir. É bom senso. Exemplo: HAS crônica (crônica) e ruptura de cordoalha tendínea (aguda).
  - ✓ Aguda: SCA, miocardite, endocardite, ruptura de cordoália, anemia.
  - ✓ Crônica: doença aterosclerótica, HAS, miocardiopatia dilatada idiopática, miocardiopatia dilatada secundária, valvopatias, taquicardiomiopatia (FA crônica levando a IC).

→ **Direita x Esquerda**

- Sintomas de baixo débito: presente em ambas
- Direita: congestão sistêmica (turgência, hepatomegalia, etc)
- Esquerda: congestão pulmonar

Obs: o termo "ICC" só é corretamente utilizado quando existe congestão pulmonar e sistêmica! Congestão dos dois lados!

Obs: o derrame pleural é maior a direita!

→ **Alto Débito x Baixo Débito**

- Alto débito: o coração funciona, mas não dá conta do recado = anemia, tireotoxicose, fístula AV, deficiência de B1/béri-béri (tiamina é fundamental para o metabolismo e o coração tem que compensar essa falta), doença de Paget (osso se remodelando em grande quantidade demanda muito sangue)

→ **"Sistólica" (↓Ejeção) x "Diastólica" (↓Enchimento)**

- "Sistólica": fração de ejeção reduzida **(ICFER)**
  - ✓ As principais causas são doença coronariana ("cardiopatia isquêmica"), HAS (fase dilatada da "cardiopatia hipertensiva"), doença de Chagas, valvopatias e álcool.
- "Diastólica": fração de ejeção preservada **(ICFEP)**
  - ✓ As principais causas são HAS (fase hipertrófica da "cardiopatia hipertensiva"), doença coronariana, miocardiopatia hipertrófica, miocardiopatia restritiva e pericardite constritiva.
- IC com **FE intermediária:** FE 40-49%. Diferentes fenótipos, incluindo pacientes em transição de ICFEP para ICFER ou vice-versa. Acomete 10-20% dos pacientes.

Obs: os termos "sistólica" e "diastólica" não estão mais sendo usados nas diretrizes!

Como diferenciar ICFER de ICFEP?

IC com FE reduzida (≤ 40%)	IC com FE preservada (≥ 50%)
B3 (sobrecarga de volum3)	B4 (sobrecarga de press4o)
Ictus difuso, globoso	Ictus normal, propulsivo
Rx: cardiomegalia (hipertrofia excêntrica)	Rx: normal. ECG: alterado (sinais de HVE) (hipertrofia concêntrica)
FE ≤ 40%	FE > 40-50%
Cavidades aumentadas	Cavidades normais + disfunção diastólica

Obs: na fibrilação atrial, a B4 está ausente!

Diagnóstico:

→ É essencialmente **CLÍNICO**! Não é obrigatória a presença de ECO para fechar o diagnóstico! Para isso existem os **CRITÉRIOS DE FRAMINGHAM (2 maiores ou 1 maior + 2 menores)**

- **Critérios maiores ("ABC"):** **a**umento da jugular, **B**3, **c**ongestão pulmonar (edema agudo, estertoração pulmonar, DPN, etc)
- **Critérios menores:** edema maleolar bilateral, tosse noturna, dispneia aos esforços, hepatomegalia, derrame pleural, diminuição da capacidade vital, FC > 120bpm

Obs: também existem os **CRITÉRIOS DE BOSTON** para utilização, mas são pouco vistos em prova.

E o BNP ou NT-proBNP?

- Usar se **dúvida** diagnóstica e para **prognóstico!**
- Ajuda a diferenciar da dispneia de origem pulmonar
- BNP > 100 e NT-proBNP > 300-400
- **Alto valor preditivo negativo** (98%). VPP 70%. Bom para **EXCLUIR!**
- Quanto mais altos os valores (> 100 e > 300-400), pior o prognóstico!
- O uso de inibidores da neprisilina aumenta os níveis de BNP, mas não de NT-pró-BNP! Logo, se um usuário de valsartan-sacubitril precisar dosar os níveis séricos, a escolha recai sobre o NT-pró-BNP!

E o ecocardiograma?

- **Não é obrigatória a sua realização para diagnóstico**, mas é útil para avaliar a causa, classificação e prognóstico.
- A FE não é confiável na presença de disfunções segmentares, que podem alterar de forma imprevisível a forma geométrica do VE. Nesses casos um bom método para obter a FE é **CINTILOGRAFIA GATED.**

Ressonância Magnética Cardíaca:

- Atualmente representa o método **"padrão-ouro"** para a quantificação dos volumes, da massa miocárdica e da FE de ambos os ventrículos, apesar das limitações conhecidas (custo, etc).

Etiologia:

- Principais causas: **doença coronariana e HAS**

Tratamento:

Como funciona a resposta compensatória do coração na IC?

- Disfunção cardíaca > resposta neuro-humoral com liberação de **ANGIONTENSINA II, ALDOSTERONA E NORADRENALINA** > sobrecarga ventricular > **REMODELAMENTO CARDÍACO**

Como ocorre o remodelamento?

A sobrecarga ventricular é o processo de base e tal sobrecarga hemodinâmica é representada pelo Estresse Sistólico (Esist) ventricular que, por sua vez, pode ser estimado pela seguinte fórmula (**LEI DE LAPLACE**):

Esist = (P x R)/h

P (PAS); R (raio cavitário); h (espessura da parede)

É com base nessa fórmula que existem os dois tipos principais de sobrecarga hemodinâmica: pressão e volume.

- ✓ **Sobrecarga de pressão:** HVE concêntrica + relação R/h reduzida, compensando o aumento de P. Surge um ciclo vicioso: a degeneração miocárdica provoca dilatação ventricular (aumento do R) e redução da espessura da parede ventricular (redução do h), aumentando o estresse sistólico que, por sua vez, propicia mais degeneração miocárdica e disfunção sistólica.
- ✓ **Sobrecarga de volume:** a sobrecarga de volume aumenta o estresse sistólico pelo aumento de R (dilatação ventricular) e para evitar o estresse sistólico, a resposta compensatória é uma HVE excêntrica, isto é, um aumento na espessura ventricular (h) proporcionalmente ao aumento da cavidade (R).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

O que é a Lei de Frank-Starling?

"Quanto maior a pré-carga, maior o débito sistólico!"

PRÉ-CARGA: volume de enchimento ventricular (volume diastólico final)

PÓS-CARGA: resistência imposta a ejeção ventricular na sístole

Implicação terapêutica...

Para melhorar os sintomas de IC devemos reduzir a pré-carga (diuréticos) e a pós-carga (vasodilatadores). Para aumentar a sobrevida, devemos utilizar drogas que inibam os mediadores neuro-hormonais do remodelamento cardíaco.

Como funciona o tratamento?

- É justamente através da inibição do remodelamento cardíaco!

Quais as principais drogas que atuam na melhora da sobrevida?

- **IECA/BRA**
- **ESPIRONOLACTONA**
- **BETABLOQUEADOR**
- **HIDRALAZINA + NITRATO**
- **IVABRADINA**
- **VALSARTAN + SACUBITRIL**
- **DAPAGLIFOZINA (!!!)**

IMPORTANTE!

- Atualmente, opções como **DAPAGLIFOZINA, IVABRADINA** e **VALSARTAN-SACUBITRIL** também passaram a ser relacionadas à melhora na mortalidade.

Como tratar a IC com FE reduzida?

→ O primeiro passo é estadiar!

SEM SINTOMAS		COM SINTOMAS	
A Só fator de risco	**B** Doença estrutural assintomática	**C** Sintomático	**D** Refratário
Tratar fatores de risco	IECA + BETABLOQ + GLIFOZINA	DEPENDE... NYHA I: IECA + BETABLOQ + GLIFOZINA NYHA II-IV: DIURÉTICO + ESPIRONOLACTONA + +/- HIDRALAZINA IVABRADINA DIGITAL	

Detalhes Importantes...

- Dieta com 2-3 gramas de sódio por dia (ou em torno de 4g de NaCl).
- **RESTRIÇÃO HÍDRICA** geralmente só é necessária nos pacientes com Na sérico < 130 e naqueles com retenção hídrica de difícil controle, mesmo após restrição salina e diureticoterapia adequadas.
- Imunização contra **INFLUENZA E PNEUMOCOCO** é importante.

Peculiaridades dos Medicamentos

→ **IECA/BRA:**

- Contraindicar: creatinina > 3 (relativa), potássio > 5,5, estenose bilateral de artérias renais, tosse importante/angioedema (IECA)
- Captopril (até 150mg/dia) e enalapril (até 40mg/dia) são os + usados.
- Losartana (até 150mg/dia) e valsartan (até 320mg/dia) são os + usados.
- Se não podem ser usados: trocar por hidralazina + nitrato

Obs: o uso de vasodilatadores venosos (nitrato) é benéfico, pois reduzem a pré-carga e sobrecarregam menos o coração, assim como o uso de vasodilatadores arteriolares (hidralazina), que são úteis para reduzir a pós-carga e também sobrecarregam menos o coração!

iECA	Dose inicial	Dose Máxima
Captopril	6,25mg 3x/dia	50 mg 3x/dia
Enalapril	2,5 mg 2x/dia	10 mg 2x/dia
Lisinopril	2,5 – 5 mg 1x/dia	20 – 40 mg 1x/dia
Ramipril	1,25 – 2,5 mg 1x/dia	10 mg 1x/dia
Perindopril	2 mg 1x/dia	8 – 16 mg 1x/dia

→ **Espironolactona:**

- Maior benefício na classe III (NYHA), mas as novas diretrizes dizem que já benefício quando classe II
- Não usar: creatinina > 2 - 2,5, potássio > 5

→ **Betabloqueadores:**

- Representantes: metoprolol (succinato), carvedilol, bisoprolol
- O carvedilol reduz mais a PA que metoprolol e bisoprolol, devido ao bloqueio alfa-1.
- Nos casos de pneumopatia, a preferência deve ser pelo metoprolo, bisoprolol ou nebivolol, que possuem efeito beta-1-seletivo.
- O paciente precisa estar compensado para o início do uso
- Começar sempre com baixas doses (depois vai titulando)
- Da feita que é prescrito, não tirar mais! Exceção: se houver piora a ponto de motivar uma internação hospitalar e necessidade de inotrópico, avaliar a suspensão!
- Também são contraindicados nos casos de fenômeno de Raynaud e psoríase.

Betabloqueador	Dose inicial	Dose máxima
Carvedilol	3,125 mg/dia	25 – 50 mg/dia
Bisoprolol	1,25 mg/dia	10 mg/dia
Succinato de Metoprolol	12,5 – 25 mg/dia	200 mg/dia

→ **Diurético:**

- Usar **SOMENTE SE INDÍCIOS DE HIPERVOLEMIA**
- A dose de furosemida pode chegar até o máximo de 250-600mg/dia (as referências variam). Doses superiores a 80mg/dia de furosemida (ou 200mg/dia nos portadores de insuficiência renal) devem ser fracionadas em 2-3 tomadas.
- A dose de furosemida venosa que possui efeito máximo diurético em um paciente sem disfunção renal é de 120mg/dia – esta dose equivale a 240-36mg/dia de furosemida VO!
- Os respondedores devem perder entre 0,5-1,0kg/dia na primeira semana de tratamento.
- Algumas vezes, o paciente que parece refratário aos diuréticos de alça em dose alta pode responder ao acréscimo de uma segunda droga, como o tiazídico. Por que isso ocorre? Com o uso crônico do diurético de alça, o néfron distal aumenta sua capacidade de absorção de sódio, reduzindo o efeito da droga. Essa absorção seria então inibida pelo tiazídico.
- Outras opções são a torsemida e a bumetanida.

→ **Hidralazina + Nitrato:**

- Benefício maior em **NEGROS**, nos casos de pacientes que não podem fazer uso de IECA/BRA por algum motivo; ou como droga adicional nos pacientes com ICFER classes III/IV que ainda se mantém sintomáticos mesmo com IECA + betabloqueador.
- A dose inicial da hidralazina seria 25mg 3x/dia (a dose alvo é 100mg 3x/dia) e dinidrato de isossorbida de 20mg 3x/dia (alvo: 40mg 3x/dia).

→ **Dapaglifozina:**

- Inibidor da SGLT2
- **AHA 2022:** Uso: TODOS com TFG > 20ml/min (mesmo assintomáticos)

Como tratar a IC com FE preservada?

"São pouquíssimas as evidências científicas para o tratamento"

- A recomendação é "tratar os problemas"
- Congestão: diuréticos em baixas doses
- Glifozina (recomendação 2a)
- IECA/betabloqueador/antagonista de cálcio (2b)
- **Digital: NÃO!**

O que eu NÃO POSSO usar na ICFER?

- ~~**DIGITAL/BLOQU DO CANAL DE CÁLCIO CARDIOSSELETIVOS!**~~

São drogas que fazem inotropismo negativo! E é justamente disso que o coração precisa!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Nos casos de refratariedade...

Posso adicionar se FC ≥ 70bpm...

- Ivabradina (inibidor de canais iônicos no nó sinusal). Aqueles com disfunção sistólica em uso de terapia otimizada se beneficiam do uso.

Desde 2016, posso substituir o IECA por...

- **VALSARTAN + SACUBITRIL**
  - ✓ **AHA 2022:** tem efeito superior a IECA/BRA. É preferível!

"O IECA tem a capacidade de, além de inibir o SRAA, também aumentar a ação dos peptídeos vasodilatadores (o que é benéfico para IC) bradicinina (por isso o risco de tosse e angioedema) e natriuréticos. Esse benefício não vale para o BRA. Por isso, o benefício do IECA é duplo! Então, estudos identificaram uma droga que também atua aumentando esses peptídeos vasodilatadores, que é a NEPRILISINA (SACUBITRIL)! Ou seja, o uso de IECA pode ser substituído por VALSARTAN + SACUBITRIL!"

- Por conta dos riscos de hipotensão e angioedema, os inibidores da neprisilina não devem ser utilizados concomitantemente com IECA ou dentro de 36 horas da última dose desta mesma classe. Também não devem ser utilizadas em pacientes com história prévia de angioedema.

Se QRS > 120-150ms (principalmente bloqueio de ramo esquerdo)?

- Fazer **RESSINCRONIZAÇÃO VENTRICULAR** com marca-passo. Está indicado nos casos de **IC sistólica NYHA II, III, ou IV refratária a terapia otimizada + FE ≤ 35% + ritmo sinusal associado a BRE (QRS > 150ms).** Atualmente, também está indicado na **ICFER com indicação de marca-passo por BAV e na FA com BRE + FE < 35% + sintomas + terapia otimizada.**

Qual a lógica da ressincronização?

O bloqueio de ramo faz com que o VD e o VE contraiam em tempos diferentes, de forma assincrônica, o que piora a função ventricular. Neste grupo de pacientes, o MP biventricular é programado para sincronizar a contração dos ventrículos, contribuindo para uma significativa melhora dos sintomas da IC – é a chamada terapia de ressincronização ou pacing.

E o CDI?

Profilaxia Primária de Morte Súbita

- Cardiopatia não isquêmica ou isquêmica após 40 dias de IAM, com FE ≤ 35% e classes funcionais II ou III. Estudos demonstram que reduz significativamente a mortalidade nesses casos!

Profilaxia Secundária

- Arritmia ventricular com instabilidade hemodinâmica
- Já apresentaram PCR

Transplante Cardíaco?

- É a única terapia cirúrgica bem estabelecida para o tratamento da IC.

→ Digital:

- Usar somente se os sintomas persistirem com o uso de todos os outros medicamentos, por causa do risco de intoxicação.
- Digoxina 0,125 a 0,25mg/dia.
- Em pacientes com mais de 70 anos, disfunção renal ou com pouca massa muscular, devemos utilizar a dose de 0,125mg/dia.
- A princípio NÃO RETIRAMOS a droga, a não ser que haja intoxicação digitálica. Contudo, alguns advogam que a droga pode ser retirada em pacientes compensados com IECA + betabloqueadores e em ritmo sinusal.

Falando um pouco da intoxicação...

Conceitos:

- **Mecanismo de ação:** **inibe bomba Na^+-K^+ no cardiomiócito** > acúmulo de sódio no cardiomiócito e potássio no corpo > ativa canal iônico Na^+-Ca^{2+} > sai o excesso de sódio e entra cálcio no cardiomiócito > **↑contratilidade cardíaca**
- **Consequências:** ↓condução no NAV e automatismo atrial/ventricular
- **Atenção:** **A DOSE TERAPÊUTICA É PRÓXIMA DA DOSE TÓXICA!**

Quadro geral:

→ Trato gastrointestinal:

- **Náuseas, vômitos, dor abdominal...**

→ Alteração visual:

- **Borramento**
- **Cromatopsia** (alteração da percepção da cor)

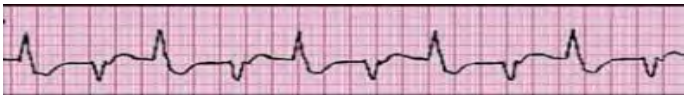
"A mais comum é a xantopsia, que consiste em 'ver tudo amarelado'."

→ Alterações no ECG:

- **Extrassístole ventricular: MAIS COMUM E MAIS PRECOCE!**

- **TV bidirecional: QUASE PATOGNOMÔNICO...**

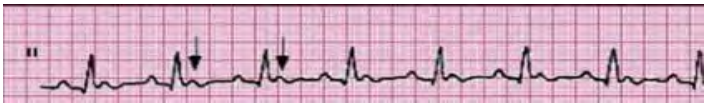
"O QRS muda o tempo todo de posição. Ora positivo, ora negativo..."



- **BAV 2º grau Mobitz 1 e BAVT**

"BAV's são comuns, com exceção do BAV 2º grau Mobitz 2."

- **FA e flutter atrial (raros)**
- **Taquicardia atrial com BAV: QUASE PATOGNOMÔNICO...**



Um algo a mais...

→ Impregnação digitálica

"Não é a mesma coisa que intoxicação!"

- **INFRA DE ST EM PÁ DE PEDREIRO**
- Pode ocorrer mesmo com as doses terapêuticas do digitálico

Fatores que aumentam o risco de intoxicação:

- **I**nsuficiência renal
- **D**oenças cardíacas (ex: miocardite)
- **A**lterações eletrolíticas: ↓K^+, ↓Mg^+, ↑Ca^{+2}

"Repare que a HIPERcalemia faz parte da manifestação da intoxicação e a HIPOcalemia favorece a intoxicação!"

- **D**rogas: **A**miodarona, **B**loq Ca^{+2}, **C**iclosporina, **D**iuréticos
- **I**dade avançada

"Você deve usar os digitálicos com cuidado nesses pacientes!"

Tratamento:

- **Suporte:** **correção arrítmica e eletrolítica** (hipercalemia). Atenção: a fenitoína (também possui ação antiarrítmica) diminui a meia-vida do digital e pode ser utilizada.
- **Descontaminação:** **carvão ativado** (se digitálico via oral)
- **Antídoto:** **ANTICORPO ANTI-DIGITAL (ANTI-FAB) somente para QUADROS GRAVES (com arritmia/hipercalemia)**

OBS: Em casos de FA e controle inadequado na estratégia de controle da frequência, a conduta é adotar a estratégia de controle do ritmo (cardioversão = choque sincronizado). **NA INTOXICAÇÃO DIGITÁLICA, ENTRETANTO, NÃO PODEMOS FAZER CARDIOVERSÃO**! O paciente pode ficar predisposto a desenvolver arritmias ventriculares com o choque! Então, nesses casos, **SE POSSÍVEL (CASOS MAIS ELETIVOS) SUSPENDER O DIGITAL ANTES DA CARDIOVERSÃO!**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Abordagem da IC Descompensada

A principal causa é a **MÁ ADERÊNCIA MEDICAMENTOSA!**

C: coronária
H: hipertensão
A: arritmia
M: mecânicas/medicamentos
P: pulmonar (embolia)
S: sepse/infecção

→ **Paciente Congesto:**
- **Com baixa perfusão: frio/úmido = dobutamina ± noradrenalina**
- **Com perfusão normal: quente/úmido = vasodilatador (IECA, nitrato, nitroprussiato, tridil) + diurético**

→ **Paciente Não Congesto:**
- **Com baixa perfusão: frio/seco = hidratação venosa cautelosa**
- **Com perfusão normal: quente/seco = investigar outra causa (TEP, anemia...)**

Nos casos de IAM...

Sempre lembrar da classificação de Killip!

Classificação	Quadro Clínico	Mortalidade
Killip I	Sem disfunção de VE	6%
Killip II	Dispneia e EC nas bases	17%
Killip III	Edema aguda de pulmão	38%
Killip IV	Choque cardiogênico	81%

Síndrome Cardiorrenal

Tipos?

Tipo 1: IC **aguda** leva à lesão renal **aguda**
Tipo 2: IC **crônica** leva progressivamente à **DRC**
Tipo 3: a **piora súbita** da função renal leva à **disfunção cardíaca**
Tipo 4: a **DRC** conduz a distúrbios **cardiovasculares**
Tipo 5: doenças **sistêmicas** agudas ou crônicas causando distúrbios cardíacos e renais

O que fazer?

AINDA NÃO SE DISPÕE DE NENHUMA TERAPIA ESPECÍFICA! Entenda a dificuldade:

- ✓ Por um lado, a queda da TFG quando se trata de um paciente com IC piora o prognóstico;
- ✓ Mas por outro, alguns pacientes podem melhorar bastante com a retirada súbita de líquidos, ainda que haja aumento da creatinina sérica.

Concluindo: a verdade, até o momento, é que o efeito do tratamento é imprevisível – o paciente pode tender para qualquer um dos lados da balança. O objetivo fundamental é sempre melhorar a função cardíaca. Aparentemente, naqueles com quadros descompensados, a **REMOÇÃO AGRESSIVA DE LÍQUIDOS ESTARIA RELACIONADA COM MELHOR PROGNÓSTICO**, mesmo se acompanhada de leve a moderado aumento da creatinina. **A META DEVE SER ELIMINAR EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DE CONGESTÃO**, como o aumento da pressão venosa jugular e edema periférico.

2. CARDIOMIOPATIAS

Cardiomiopatias

Conceitos:

- Grupo de doenças que afetam primariamente o miocárdio, geralmente genéticas.
- Não resultam de anormalidades valvares, hipertensivas, coronárias ou pericárdicas adquiridas, como a "cardiomiopatia hipertensiva" ou "cardiomiopatia isquêmica".

Classificação:

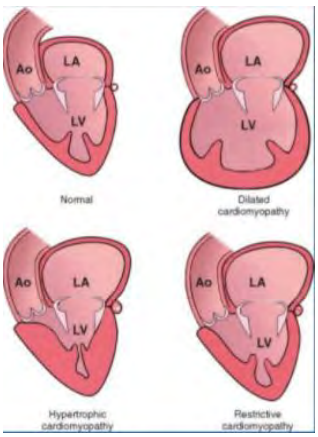
- Embora existam diferentes classificações segundo as diretrizes de cada sociedade, as cardiomiopatias podem ser divididas em 5 grandes grupos: dilatada, restritiva, hipertrófica, displasia arritmogênica do VD e não classificáveis.

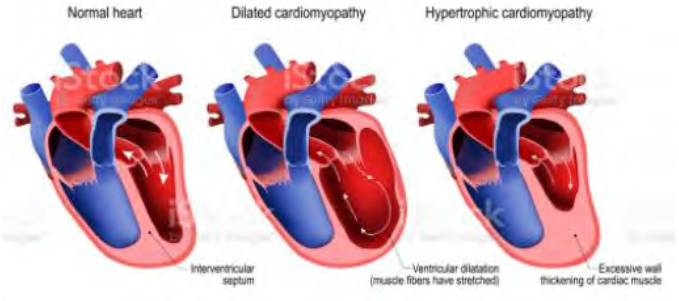
	DILATADA	RESTRITIVA	HIPERTRÓFICA
CONSEQUÊNCIA	Disfunção Sistólica	Disfunção Sistólica	Disfunção Sistólica + Angina
ETIOLOGIAS	Disfunção sistólica Álcool Chagas Idiopática	Amiloidose Endocardiomiofibrose tropical Endocardiomiopatia eosinofílica Idiopática	Doença genética (principal causa de morte súbita em atletas!)
ECOCARDIO	Dilatação e disfunção de VE Insuficiência mitral e tricúspide	Aumento de espessura da parede de VE Função de VE normal ou discretamente reduzida	Hipertrofia septal assimétrica na maioria dos casos Movimento anterógrado sistólico da valva mitral: estenose subaórtica funcional
EX. FÍSICO	Ictus desviado e difuso B3 Hipofonese de B1 Sopro de IM secundária	Ictus tópico B3 e B4 Sinal de Kussmaul Pulso venoso em W	Ictus propulsivo B4 Sopro sistólico (IM ou estenose subaórtica pela CMH obstrutiva)

→ **Dilatada**
- Fração de ejeção REDUZIDA
- Exemplos: idiopática, Chagas, álcool, periparto...

→ **Restritiva**
- Fração de ejeção PRESERVADA
- Exemplos: endomiocardiofibrose, amiloidose...

→ **Hipertrófica**
- Fração de ejeção PRESERVADA
- Exemplos: idiopática, obesidade
- É a que mais cai em prova





Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Cardiomiopatia Dilatada

Introdução:

- Cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida NÃO são sinônimos!
  - ✓ ICFEr: diagnóstico clínico com **AUXÍLIO** de exames complementares
  - ✓ CMP dilatada: diagnóstico **ECOCARDIOGRÁFICO COM OU SEM REPERCUSSÕES CLÍNICAS**

Etiologia:

- **IDIOPÁTICA**
- Secundária
  - ✓ Infecciosa (**CHAGAS**, viral);
  - ✓ Tóxica (**ÁLCOOL, COCAÍNA, ANTRACICLINAS**);
  - ✓ DM, distúrbio tireoidiano, Cushing, feocromocitoma;
  - ✓ Kwashiokor, beri-beri; hipercalcemia, hipofosfatemia;
  - ✓ Colagenoses;
  - ✓ Periparto.

Fisiopatologia:

- Processo inflamatório tóxico, carencial ou degenerativo, que inibe a atividade contrátil dos miócitos e ainda leva a perda progressiva dessas células evoluindo com fibrose local.

Quadro Clínico e Complicações:

- **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**
- **TAQUIARRITMIAS ATRIAIS E VENTRICULARES**
- **FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS**

Exames Complementares:

- RX de tórax: linhas B de Kerley, aumento da silhueta cardíaca, etc.
- ECG: taquicardia sinusal, FA, etc.
- Ecocardiograma: dilatação do VE com disfunção sistólica, insuficiência mitral secundária a IVE, insuficiência tricúspide secundária a IVD.
- BNP elevado.
- Investigação de doença coronariana: útil nos casos de etiologia duvidosa.
- Biópsia endomiocárdica: última alternativa,

Tratamento:

- Vide ICFER

Cardiomiopatia Restritiva

Introdução

- Doença primária do miocárdio que leva à redução significativa de sua complacência, com consequente **DISFUNÇÃO DIASTÓLICA,** porém sem acometimento importante da função sistólica. Resumindo: **O VENTRÍCULO NÃO ENCHE.**

Etiologia

- **Doenças infiltrativas**
  - ✓ **AMILOIDOSE (causa + comum)**
  - ✓ **HEMOCROMATOSE**
  - ✓ **SARCOIDOSE**
  - ✓ Endocardiomiopatia eosinofílica de Löeffler
- **Doenças não infiltrativas**
  - ✓ Cardiomiopatia restritiva idiopática
  - ✓ Endocardiomiofibrose tropical
  - ✓ Síndrome carcinoide
  - ✓ Esclerodermia
  - ✓ Cardiomiopatia actínica (pela radioterapia)

Quadro Clínico e Complicações:

- Sintomas de **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**
- **B3 e B4**
- **PULSO VENOSO EM W:** caracterizado por um **DESCENSO Y PROEMINENTE**, causado por um gradiente AV no início da fase de enchimento rápido ventricular. O descendo termina subitamente, devido ao súbito aumento das pressões de enchimento no meio da diástole, evento típico de corações com baixa complacência.
- **SINAL DE KUSSMAUL**

Exames Complementares:

- RX de tórax: aumento de AD;
- ECG: QRS de baixa frequência;
- ECO: espessamento discreto do miocárdio + **DISFUNÇÃO DIASTÓLICA.** Achados específicos:
  - ✓ **Miocárdio cintilante: amiloidose**
  - ✓ **Obliteração do ápice ventricular: endocardiomiofibrose tropical**
  - ✓ **Aneurisma ventricular: sarcoidose**
- **Diferenciar de pericardite constrictiva:** é de suma importância, já que, embora as manifestações sejam parecidas, a pericardite constrictiva é tratável (pericardiectomia). O ECO não é muito bom para essa diferenciação. Os melhores exames são **TC/RNM**.
- Cateterismo: **CURVAS DE PRESSÃO EM RAIZ QUADRADA e ATRIAL EM W.**
- Biópsia: última alternativa.

Tratamento:

- Vide ICFEP.

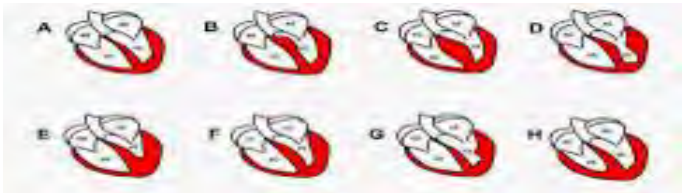
Cardiomiopatia Hipertrófica (+ importante para prova)

Características:

- Alteração genética que leva à hipertrofia
- Mais comum em pacientes jovens e com história familiar positiva
- É a principal causa de PCR em atletas

Etiologia e Classificação:

- As evidências apontam para uma causa **GENÉTICA, AUTOSSÔMICA DOMINANTE.** Existem 4 formas principais de apresentação da doença, de acordo com seu aspecto macroscópico:



Hipertrofia simétrica: distribui-se por todo o miocárdio.
Hipertrofia septal assimétrica (mais comum): predomina no septo interventricular, podendo acometer todo o septo, sua porção anterior, posterior ou a porção do trato de saída do VE.
Hipertrofia apical assimétrica (forma de Yamagushi): hipertrofia apenas da porção apical do VE (aspecto em "naipe de espadas"). Geralmente tem evolução benigna.
Outras hipertrofias segmentares: raras

Conduta nos familiares de 1º grau de um paciente com CMH:

- Triagem com ecocardiograma a cada 1-2 anos entre os 12-20 anos de idade, a não ser que o diagnóstico já tenha sido estabelecido ou excluído a partir de testes genéticos (pouco disponíveis em nosso meio).

Clínica:

- **SOPRO SISTÓLICO QUE PIORA COM VALSALVA** (!!) ("deixa o coração vazio") e **MELHORA COM AGACHAMENTO.**
- **DISPNEIA AOS ESFORÇOS** (pela IC com FE preservada).
- **ANGINA PECTORIS** (pela isquemia miocárdica).
- **SINAIS DE BAIXO DÉBITO** (síncope/pré-síncope) geralmente durante o esforço físico.
- A **PRESENÇA DE B4** é comum.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ECG:

- Sinais de **HVE** (aumento das ondas R nas precordiais esquerdas e das ondas S nas precordiais direitas, além do padrão de strain nas precordiais esquerdas, D1 e AVL).

ECO:

- **HIPERTROFIA SEPTAL ASSIMÉTRICA**
- **MOVIMENTO ANTERIOR SISTÓLICO DA MITRAL (MAMS)**

"A hipertrofia pode acontecer em qualquer lugar, mas geralmente ocorre no septo interventricular! Como está hipertrofiado, acaba gerando uma obstrução à saída do VE, funcionando 'como se fosse' uma estenose aórtica'. Por isso gera o sopro sistólico! A diferença é que na valvopatia a obstrução é fixa! Aqui na cardiomiopatia ela é dinâmica! Obstrui-desobstrui-obstrui-desobstrui! Aqui essa obstrução piora quando o coração está vazio! O coração não pode ficar vazio! Não pode ser muito exigido!"

"Em situações de aumento de retorno venoso (como o ato de se agachar), o sopro de uma valvopatia PIORA! Se houver melhora do sopro nessas situações, devo pensar em CARDIOMIOPATIA! De forma contrária, o sopro piora com a manobra de Valsalva (clássico de prova)"

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA X HVE DO ATLETA

- Hipertrofia assimétrica na CMH.
- Diâmetro cavitário reduzido na CMH e normal/aumentado na HVE fisiológica.
- Espessura septal até 1,4cm na HVE fisiológica (normal: até 1,2cm) e geralmente maior na CHM.
- Relação espessura septal/espessura da parede posterior > 1,5 na CMH.
- Comumente aumento de AE na CMH (raro na HVE fisiológica).
- Comumente alterações eletrocardiográficas na CMH (raras na HVE fisiológica).
- Regressão da hipertrofia após algumas semanas sem atividade física na HVE fisiológica.
- História familiar positiva para cardiopatia e morte súbita na CMH.

Prognóstico:

- É extremamente **VARIÁVEL,** com a maior parte dos indivíduos permanecendo assintomática durante toda a vida.
- É a **PRINCIPAL CAUSA DE MORTE SÚBITA EM ATLETAS** de forma que, ao diagnóstico, deve ser PROIBIDA a manutenção da prática competitiva de esportes. A maioria dos pacientes com CMH que morre antes dos 65 anos de idade tem morte súbita.

Preditores de Risco:

- História familiar
- Síncope inexplicada nos últimos 6 meses
- **ESPESSURA VENTRICULAR ≥ 30MM**
- **RESPOSTA PRESSÓRICA ANORMAL DURANTE EXERCÍCIO:** PAS que não aumenta em pelo menos 20mmHg ou que se reduz em 20mmHg ou mais.
- **TODOS ESSES TEM INDICAÇÃO DE CDI!**

Tratamento:

- **CONTROLAR PA E FC (BETABLOQUEADORES/BLOQ CA CARDIOSSELETIVOS)**
- **EVITAR NITRATO** (diminuem retorno venoso), **DIURÉTICO** (pode descompensar), **DIGITÁLICO, BLOQUEADOR DO CANAL DE CÁLCIO DI-HIDROPIRIDÍNICOS, BETA-AGONISTAS.**
- **VENTRICULOMIECTOMIA:** opção nos pacientes sintomáticos e refratários ao tratamento clínico.
- A embolização alcoólica do septo é outro procedimento possível nesses pacientes, sobretudo naqueles com menor grau de espessura septal.
- **CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL (CDI):** como profilaxia primária ou se morte súbita abortada, síncope ou taquicardia ventricular

Cardiomiopatia/Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito

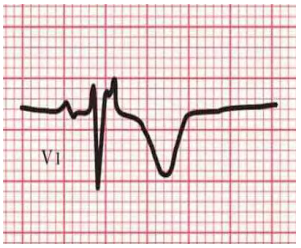
Conceitos:

- Causada pela **SUBSTITUIÇÃO DA PAREDE LIVRE DO MIOCÁRDIO VENTRICULAR POR TECIDO GORDUROSO**, mais comum no VD, mas pode se estender ao VE. Causada principalmente por **MUTAÇÃO DOS DESMOSSOMOS.**
- Geralmente homens entre 35 – 40 anos, com história familiar positiva (principalmente com **DOENÇA AUTOSSÔMICA DOMINANTE**).
- **SEGUNDA CAUSA DE MORTE SÚBITA EM ATLETAS**

Achado eletrocardiográfico:

- ONDA EPSILON (específica, porém presente em apenas 30-50%)

- Inversão da onda T em V1-V3



- O melhor exame para diagnóstico é a **RM**, embora o **ecocardiograma** também possa sugeri-lo: alteração local da contração (acinesia, discinesia), que depois se torna global, provocando dilatação (aneurisma de VD).

Prevenção de Morte Súbita:

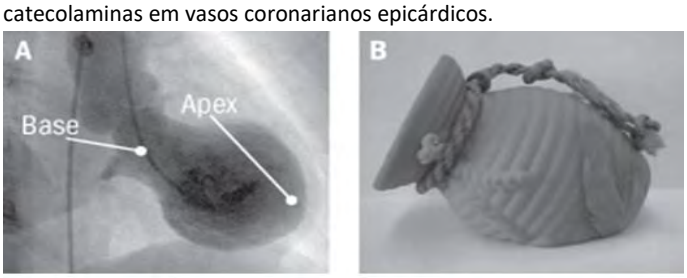
- PROIBIR ESPORTE COMPETITIVO

- BETABLOQUEADORES OU AMIODARONA PARA PREVENÇÃO DE ARRITMIAS

- IMPLANTE DE CDI (se morte súbita abortada, TV sustentada, FE ≤ 35%)

Cardiomiopatia de Estresse (TAKOTSUBO ou BROKEN-HEART SYNDROME)

- Geralmente **MULHERES > 50 ANOS**
- Início **SÚBITO**, após **ESTRESSE EMOCIONAL/FÍSICO**, de **DOR PRECORDIAL** acompanhada de **SUPRA DE ST ou INVERSÃO DE T** nas precordiais, com **TROPONINA SÉRICA QUE PODE ESTAR DISCRETAMENTE ELEVADA.**
- **O CATE É BRANCO (!!!)** Não mostra obstrução coronariana!
- O **ECOCARDIOGRAMA** (ou ventriculografia, ou RM) evidencia **DILATAÇÃO SEGMENTAR DO VE**, geralmente **APICAL**, semelhante a um grande aneurisma. A patogênese postulada é a ação de catecolaminas em vasos coronarianos epicárdicos.



- É um quadro **GERALMENTE REVERSÍVEL** em até 1 semana, sem deixar sequelas.
- O tratamento é de **SUPORTE.** Geralmente com terapêutica semelhante a da ICFER. Como regra geral, **EVITA-SE O USO DE INOTRÓPICOS ESTIMULANTES ADRENÉRGICOS** (como dobutamina), de modo que o levosimendan pode ser alternativa neste cenário. Porém, havendo obstrução do trato de saída do VE (que pode ocorrer por abaulamento excessivo do ápice cardíaco), deve-se evitar qualquer inotrópico.

Miocardites

Conceitos:

- Infiltrado inflamatório adjacente a áreas de necrose e degeneração de miócitos, que pode levar à **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA.**

Etiologia:

- **VIRAL** (principal → ex: **COXSACKIE B**)
- Chagas (principal exemplo de miocardite crônica)
- HIV, febre reumática, LES, cocaína, etc.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quadro Clínico:

- A maioria dos pacientes é **ASSINTOMÁTICA** ou refere um **QUADRO VIRAL INESPECÍFICO** (febre, mialgia, prostração). **DOR PRECORDIAL** é observada em alguns pacientes. Numa minoria instala-se **IC GRAVE,** podendo levar a EAP e choque cardiogênico.

CUIDADO!

Pode haver **DESCONFORTO PRECORDIAL ACOMPANHADO POR SUPRA DE ST E ELEVAÇÃO DOS MARCADORES DE NECROSE MIOCÁRDICA**, fazendo confusão com IAM... Porém, em geral, na miocardite os pacientes são **JOVENS, SEM FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CORONARIANA**.

Diagnóstico:

CLÍNICO, embora se recomende a biópsia miocárdica para esclarecimento diagnóstico.

Tratamento:

- Tratar a insuficiência cardíaca.
- **TRATAMENTO ESPECÍFICO CONFORME A CAUSA BASE**
- Repouso

Prognóstico:

- **PELO MENOS METADE DOS PACIENTES APRESENTA MELHORA CLÍNICA E ECOCARDIOGRÁFICA ATÉ 6-12 MESES APÓS O DIAGNÓSTICO.** E muitos casos nem chegam a ser diagnosticados, pois se resolvem antes que o indivíduo busque assistência médica.

3. PERICARDIOPATIAS

Pericardite

Tipos:

→ Aguda

- É **idiopática**, mas caso eu pesquise, posso achar o **vírus coxsackie B**
- Outras causas: pós-IAM, autoimune, piogênica, urêmica...
- É uma dor **CONTÍNUA**, **PLEURÍTICA** ("ventilatória dependente") e **POSTURAL DEPENDENTE** (melhora sentado ou abraçado ao travesseiro – posição de Blechmann - e piora deitado)
- **ATRITO PERICÁRDICO** (som áspero/em fricção sistólico e diastólico que independe do ciclo cardíaco = "VRUM-VRUM")

"O paciente tem e a gente nem descobre que ele tem."

- RX de tórax com **CORAÇÃO EM MORINGA.**

→ Subaguda

- Relação com **hipotireoidismo**
- **Derrame grande e assintomático**
- Não dá dor no peito!
- Tratamento: tratar o hipotireoidismo

→ Constrictiva

- Pensar sempre em **tuberculose**
- **Turgência jugular, sinal de Kussmaul, hepatomegalia**

"O coração não consegue relaxar! O paciente faz uma síndrome de restrição diastólica!"

- Não dá dor no peito!
- Tratamento: pericardiectomia

Pericardite Aguda

ECG:

- **SUPRA DE ST DIFUSO** (côncavo = ☺) **obs:** no IAM é convexo = ☹
- **INFRA DE PR** (achado mais específico)
- **Não há onda Q patológica** e costuma **POUPAR V1 e aVR**

RX:

- **CORAÇÃO EM MORINGA:** o derrame precisa ser volumoso para que ocorra a alteração

ECO:

- **DERRAME PERICÁRDICO (!)**

IMPORTANTE!

A pericardite aguda **CONTRAINDICA A ANTICOAGULAÇÃO PLENA**, pelo risco de hemopericárdio e tamponamento cardíaco.

Tratamento:

- **AINE** (diretriz brasileira prefere IBUPROFENO) ou **AAS doses altas** até melhora da dor ou redução do PCR (em geral 2 semanas → depois vai desmamando, sem retirar abruptamente) **± COLCHICINA** (para diminuir recorrência)
- **Corticoide** se refratário, especialmente nas doenças do tecido conjuntivo, doenças autoimunes ou pericardite urêmica.
- **Se pós-IAM: AAS em dose anti-inflamatária**. Evitar *AINEs em geral e corticoide, pois atrapalha o processo cicatricial.*

Complicações:

- **TAMPONAMENTO CARDÍACO** (15%)
  - ✓ Pulso paradoxal (queda de 10mmHg na PAS durante a inspiração)
  - ✓ Tríade de Beck (hipotensão + turgência jug + hipofonese de bulhas)
- **PERICARDITE RECORRENTE** (mais comum: 20 – 30%)
- Pericardite constritiva
- Derrame Pericárdico

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. ARRITMIAS – CONCEITOS INICIAIS

Conceitos Básicos de ECG

→ Ondas

- **Onda P:** despolarização atrial
- **Complexo QRS:** despolarização ventricular

"Como os ventrículos, em termos de tamanho, são muito maiores que os átrios, a representação elétrica é bem maior. Por isso, o QRS é maior que a onda P. E, embora grande, o QRS é estreito, visto que os ramos do feixe de Hiss são muito rápidos, funcionando como uma verdadeira via expressa."

- **Onda T:** repolarização ventricular

"Não enxergamos a repolarização atrial por 2 motivos: primeiro, o átrio é pequeno (diferente do ventrículo) e, segundo, o momento de repolarização do átrio meio que coincide com a despolarização do ventrículo, o que torna difícil sua visualização."

→ Ritmo Sinusal

- **Onda P positiva em D2 antes de cada QRS**

→ Intervalos

- **Intervalo PR**

-- Vai do início da onda P ao início do QRS

-- Mostra o tempo que o estímulo demora na condução atrioventricular. Ou seja, marca a competência do nodo AV.

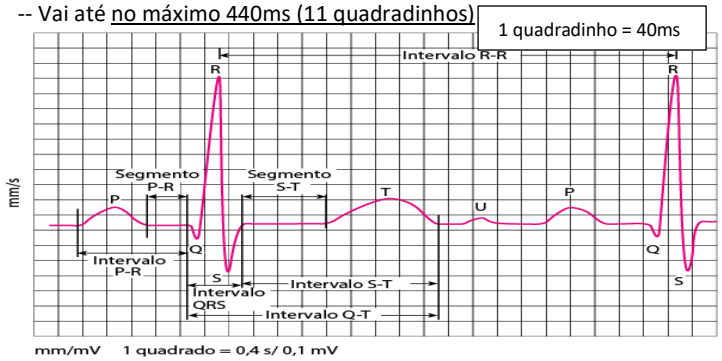
-- Varia de 120-200ms (3-5 quadradinhos)

- **Intervalo QT**

-- Vai do início do QRS até o final da onda T

-- Reflete todo o comportamento ventricular (despolarização e repolarização). Se for longo, existe predisposição de Torsades.

-- Vai até no máximo 440ms (11 quadradinhos)



→ Frequência Cardíaca

- Normal: 60-100bpm/minuto
- Cálculo: 1.500/quadradinhos entre RR ou **300/nº de quadradões**
- **Se ritmo irregular: Número de ondas R em 15 quadradões x 20**

- **Se RR entre 3-5 quadradões:** FC normal
- **Se RR maior que 5 quadradões (FC < 60):** bradicardia
- **Se RR menor que 3 quadradões (FC > 100):** taquicardia

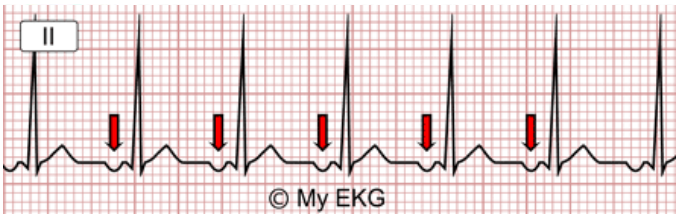
Resumindo ECG até aqui...

- **Onda P:** ativação atrial
- **Complexo QRS:** ativação ventricular
- **Onda T:** repolarização ventricular
- **Repolarização atrial:** não vejo no ECG
- **Ritmo sinusal:** onda P positiva em D2 antes do QRS
- **Intervalo PR** marca a condução AV
- **Bradicardia:** RR > 5 quadradões (FC < 60)
- **Taquicardia:** RR < 3 quadradões (FC > 100)

Taquiarritmias

Taquicardia Sinusal

Taquicardia Atrial Unifocal



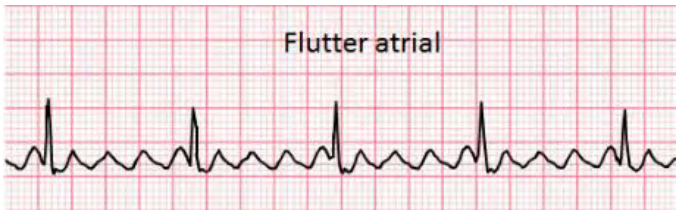
- Na maioria das vezes benigna
- Tratamento agudo: se instabilidade, cardioversão.
- Tratamento crônico: betabloqueador/bloqueador cálcio ou ablação do foco arritmogênico

Taquicardia Atrial Multifocal

- **RR IRREGULAR (armadilha para FA)**, mas com onda P (≥ 3 morfologias diferentes)
- Muito associada a DPOC, mas também em outros cenários, como hipertensão pulmonar, doença coronariana, valvar, hipomagnesemia, uso de teofilina, etc.
- Tratamento agudo: corrigir causa base. A reposição de sulfato de magnésio, metoprolol ou verapamil EV são opções.
- Se recorrência do quadro, considerar metoprolol ou bloq cálcio VO.

Flutter Atrial

- 2:1 é o típico
- Maioria bate a 150bpm (R-R entre 2 quadradões)
- Aspecto serrilhado em D2, D3 e aVF
- Ondas F com uma distância de um "quadradão" entre elas
- Numa prova de R3, uma taquiarritmia batendo a 150bpm é flutter até que se prove o contrário!



Flutter de condução 1:1

- Notar que os primeiros 3 QRS apresentam FC 150 bpm e ondas F típicas entre eles. A partir de então a FC ventricular subiu para 300 bpm (este é o flutter de condução 1:1, quase sempre com instabilidade hemodinâmica associada.

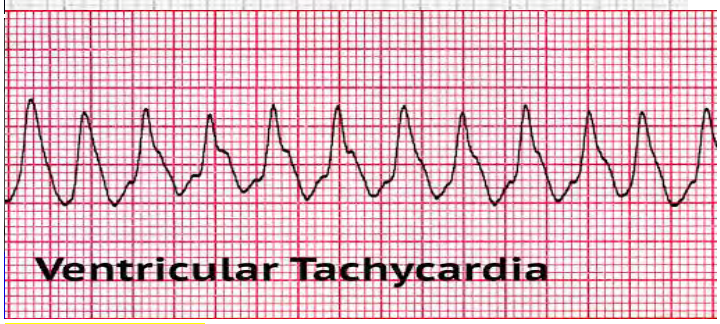
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Flutter de condução variável:

- Notar aqui a frequência atrial de 300bpm em um flutter com condução 4:1 (a cada 4 ondas F há um QRS), o que dá uma frequência cardíaca de 75 bpm. Perceba que o pulso do paciente é IRREGULAR!

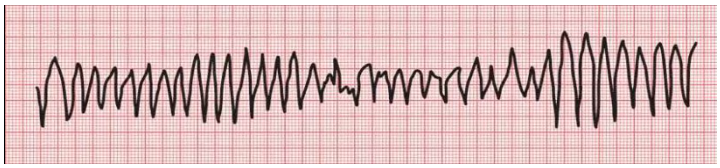
Taquicardia Ventricular

- ≥ 3 extrassístoles
- QRS alargado
- Se ≥ 30 segundos ou instabilidade: sustentada
- Se em uma só forma: monomórfica
- Se temporária: não-sustendada
- "Em cima do muro": pode ser benigna ou maligna



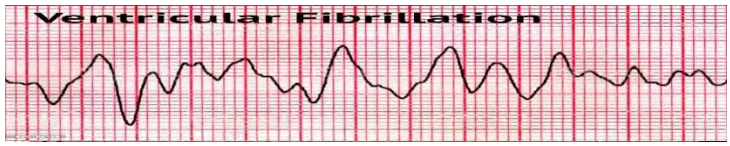
Torsades de Pointes

- Tipo especial de TV polimórfica
- Predisposição: QT longo



Fibrilação Ventricular

- Ritmo de PCR

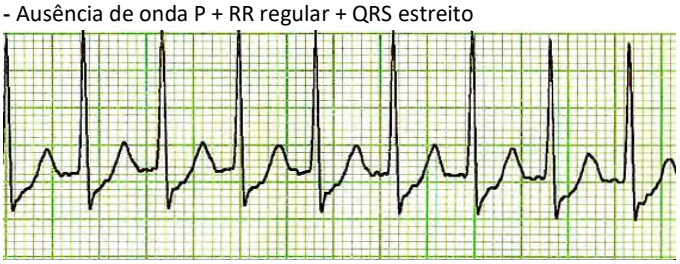


Fibrilação Atrial

- Ausência de onda P + RR irregular

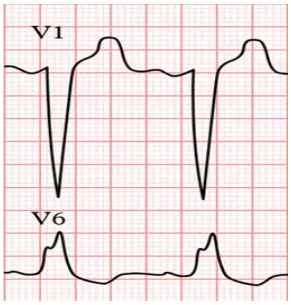
Taquicardia Supraventricular Paroxística

- Ausência de onda P + RR regular + QRS estreito



Bloqueio de Ramo

- Ritmo sinusal + QRS alargado
- QRS mais para cima: direito ("orelha do coelho")
- QRS mais para baixo: esquerdo ("mesetas")



Algoritmo das Taquiarritmias

(1) **EXISTE TAQUICARDIA?**
- ✓ RR < 3 quadradões

(2) **EXISTE ONDA P?**
- ✓ Se existir: ou é atrial ou é sinusal

(3) **EXISTE ONDA F DE FLUTTER?**
- ✓ Se existir, é flutter

(4) **QRS ESTREITO OU ALARGADO?**
- ✓ Se alargado: ventricular

(5) **RR regular ou irregular?**
- ✓ Se irregular: fibrilação atrial
- ✓ Se regular: taqui-supra

2. TAQUIARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

Fibrilação Atrial

Causas:

- Cardiopatias (HAS, reumática...)
- Reversíveis: tireotoxicose, DHE, pós-operatório...
- Isolada
- Síndrome bradi-taqui: episódios paroxísticos de FA seguidas por paradas sinusais prolongadas, frequentemente relacionadas a episódios sincopais e vista na doença do nodo sinusal.

Classificação:

- Paroxística: menos de 7 dias (costuma durar só 1 dia)
- Persistente: mais de 7 dias
- Longa duração: mais de 1 ano
- Permanente: quando se decide por não reverter mais a FA
- 1º episódio x episódios recorrentes
- Com FC < 100: baixa resposta ventricular

Complicações:

- Hemodinâmica: ↑FC + perda da contração atrial (perde B4)
- Tromboembólica: estase atrial

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Manifestações:

- Pulso irregularmente irregular + déficit de pulso (ausculta de batimentos cardíacos sem palpação do pulso periférico) + ausência de B4.

IMPORTANTE!

Mesmo em pacientes assintomáticos, é importante manter uma FC média em torno de 100bpm, para evitar a **SÍNDROME DE TAQUICARDIOMIOPATIA:** uma disfunção sistólica do VE decorrente da sobrecarga crônica de frequência. Com base no estudo RACE II, podemos adotar o chamado "controle brando", que visa uma FC < 110 em repouso.

Conduta:

Definir estabilidade hemodinâmica!

→ Instabilidade:

- Conceito: hipotensão, síncope, dor torácica, congestão pulmonar...
- Conduta: cardioversão elétrica (choque sincronizado)

"O choque dessincronizado é a desfibrilação! Como não dá tempo de anticoagular por 3 semanas ou de fazer ECOTE, o paciente deve apenas ser heparinizado junto com a reversão e anticoagulado por, no mínimo, 4 semanas após, seguido da terapia anticoagulante crônica apropriada de acordo com o grupo de risco."

→ Estável:

Controle da Frequência

- Melhor para idosos, com muitas comorbidades...

(1) Inibidores do nodo AV

- Antagonistas do cálcio cardiosseletivas (diltiazem, verapamil)
- Betabloqueador
- Digital (segunda linha) → usar se insuficiência cardíaca
- Amiodarona (quarta possibilidade)

"A amiodarona não somente reverte! Ela também pode ser utilizada para controle da frequência!"

- **ESTUDO RACE II:** controle BRANDO da FC (< 110 em repouso) seria o ideal, mas o estudo só tinha pacientes ambulatoriais em com FE < 40%.

(2) Anticoagulação

- Anticoagulação se prótese valvar ou alto risco* para episódios tromboembólicos
- Opções: warfarin, dabigatran (inibidor de trombina), rivaroxaban, apixaban, edoxaban (inibidores do fator Xa)
- Preferir warfarin se: já está em uso do mesmo, TFG < 30 ou prótese

CHA_2DS_2-VASc	Pontos
Congestive Heart Failure	1
Hipertensão	1
Age > 75 anos	2
Diabetes	1
Stroke (AVC, AIT)	2
Vascular Disease	1
Age 65 – 75 anos	1
Sexo Feminino	1

OBS: uma importante mudança que houve em 2019 foi a retirada do peso da categoria sexual feminina no escore: seu risco de evento embólico é simular ao sexo masculino. Ainda que faça parte do cálculo, a interpretação fica diferente entre homens e mulheres.

ANTICOAGULAÇÃO CRÔNICA

Prótese valvar mecânica ou estenose mitral moderada a grave: anticoagulação com **WARFARIN.**

CHAD2DS2-VASC ≥ 2 (homem) ou ≥ 3 (mulher): anticoagulação com preferência pelos "**NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS**" (dabigatrana, rivaroxabana, apixabana ou endoxabana) em comparação com warfarin.

** Se houver DRC em fase terminal (diálise ou clearance < 15), preferir Warfarin ou Apixabana.*

*** Se houver DRC moderada a grave, reduzir dose dos seguintes fármarcos: dabigatrana (se clearance 15-30), rivaroxabana (se clearance < 50), edoxabana (se clearance 15-50) e apixabana (se creatinina > 1,5)*

CHA2DS2-VASC de 1 (homem) ou 2 (mulher): considerar anticoagulação oral.

ATENÇÃO! NOS CASOS DE PRÓTESE MECÂNICA OU ESTENOSE MITRAL MODERADA-GRAVE → NÃO USAR NOACS!

Veja... Quando "CONSIDERAMOS" a anticoagulação, devemos levar em conta o HAS-BLED! Em caso de pontuação > 3 pontos há risco de hemorragia com a anticoagulação oral.

HAS-BLED	Pontos
Hipertensão	1
Alteração de função renal ou hepática (1 ponto cada)	1 ou 2
Stroke	1
Bleeding	1
Labilidade do INR	2
Elderly (idade > 65 anos)	1
Drogas ou álcool (1 ponto cada)	1 ou 2

Alternativa a anticoagulação:

- Naqueles com contraindicaçõese, uma alternativa estratégica é a **OCLUSÃO PERCUTÂNEA DO APÊNDICE ATRIAL ESQUERDO** com dispositivos como o Watchman.

PERDA DE PESO:

- Como a obesidade está relacionada a ocorrência do remodelamento estrutural do átrio, recomenda-se que o paciente obeso com FA PERCA PESO!

Controle do Ritmo (Reversão)

- Melhor para pacientes jovens, sem comorbidades...
- É opcional, não reduz mortalidade.

(1) Inibidores do nodo AV

- A primeira coisa é trazer o paciente para uma frequência cardíaca mais confortável!

(2) Controle do Ritmo (Elétrico ou Químico)

→ Pré-reversão

- Avaliar duração e risco (CHA2DS2VASC)
- **SE < 48 HORAS E SEM ALTO RISCO: CARDIOVERSÃO**
  - **CHA2DS2-VASc ≥ 2 (homem) ou 3 (mulher):** anticoagular para cardioversão seguida de anticoagulação crônica
  - **CHA2DS2-VASc = 1 (homem) ou 2 (mulher):** considerar anticoagulação
  - **CHA2DS2-VASc = 0 (homem) ou 1 (mulher):** não necessita anticoagulação contínua, opcional para o procedimento.

OBS: as opções farmacológicas quanto à anticoagulação para procedimento são: heparina, dabigatrana, rivaroxabana. Apixabana ou edoxabana.

- **SE > 48 HORAS (OU TEMPO INTEDERMINADO) OU ALTO RISCO: ECO TE (TE!)**
  - -- **ECO TE com trombo ou ECO indisponível:** anticoagular por pelo menos 3 semanas antes e 4 semanas pós a cardioversão (seja elétrica ou química), independente de CHADSVASC!
  - -- **ECO TE sem trombo:** heparina pré-cardio + cardioversão

Se optar pela elétrica...

- Bifásico: **120-200J**
- Monofásico: **200J**
- Para reverter uma FA persistente, pode-se iniciar um antiarrítmico pré-cardioversão (ex: amiodarona), pois pode aumentar a eficácia da cardioversão elétrica.
- Detalhe: a cardioversão fica contraindicada na presença de intoxicação digitálica ou hipocalemia.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Se optar pela química...

- **AMIODARONA EV** (150mg de ataque (máximo 300mg), em 30-60 minutos) + 1mg/min por 8h + 0,5mg/min por 16h)
  - ✓ Também tem propriedade de inibir o nodo AV
  - ✓ Droga de depósito
- **PROPAFENONA VO** (600mg dose única)
  - ✓ Contraindicada nos casos de CARDIOPATIA ESTRUTURAL, insuficiência cardíaca e FE < 40%! **(!!!)**
  - ✓ Deve ser associada a um inibidor do nodo AV, pois, caso contrário, a FA pode ser degenerar num flutter atrial com FC extremamente alta.
- Flecainida/Dofetilida/Ibutilida (não são encontradas no nosso meio, embora sejam mais eficazes que as duas primeiras).

→ **Pós-reversão:**

- Anticoagular por 4 semanas

(3) Profilaxia de FA

"Os estudos mostram que a FA persistente ou paroxística recorrente, após ser revertida, possui uma chance de recidiva bastante alta, chegando a 70-80% em 1 ano. Com a terapia antiarrítmica profilática, esta taxa cai para 20-60% em 1 ano."

- SOTALOL (80-320mg/dia)
- PROPAFENONA (450-900mg/dia)
- AMIODARONA (100-200mg/dia, podendo-se fazer 400-600mg/dia no primeiro mês)
- OUTRAS: dronaderona, flecainida, dofetilida, ibutilida IV.

"A preferência não é pela amiodarona! A gente só opta por ela se houver cardiopatia prévia estrutural. Lembre que a amiodarona é uma droga de depósito e pode gerar toxicidade ocular, pulmonar, cutânea, etc. Nos casos de IC e FE < 40%, a amiodarona e a dofetilida são as drogas mais seguras."

(4) Anticoagulação

- Depende do risco (se alto risco, faz)

OBS: ALTERNATIVA A ANTICOAGULAÇÃO → nos pacientes com contraindicação, uma alternativa é a **OCLUSÃO PERCUTÂNEA DO APÊNDICE ATRIAL ESQUERDO** com dispositivos como o Watchman.

E se o paciente for refratário?

- Opções: **ABLAÇÃO DO NODO AV POR RADIOFREQUÊNCIA PARA ISOLAMENTO DAS VEIAS PULMONARES** (no flutter, é ablação istmo cavo triscupideo) + **MARCA-PASSO DEFINITIVO (MODO VVIR) OU CIRURGIA DE MAZE** (altamente eficaz → indicado apenas como complemento operatório nos pacientes com FA persistente ou recorrente que terão que se submeter a uma cirurgia cardíaca por outro motivo, com cirurgia de valva mitral, por exemplo).

"Aqueles pacientes tratados sob a estratégia de controle de frequência, mas que mantém uma FC média de 100bpm apesar do uso otimizado dos inibidores do nodo AV podem receber essa conduta!"

Efeitos Colaterais da Amiodarona:

TIREOIDE: hipotireoidismo, tireotoxicose (o distúrbio tireoidiano pode ser decorrente do iodo, compomente da molécula de amiodarona ou do efeito tóxico, provocando tireoidite subaguda);
FÍGADO: hepatite, colestase, esteatose, fibrose;
PULMÃO: fibrose pulmonar intersticial;
OLHOS: depósitos corneanos;
SNC: ataxia cerebelar, neuropatia periférica;
PELE: fotossensibilidade, hiperpigmentação cutânea;
PRÓ-ARRITMICOS: bradicardia sinusal, BAV, QT longo e torsades (raro).

Obs: na ocorrência de HIPOTIREOIDISMO, a amioradona não precisa ser necessariamente suspensa. Pode-se MANTER o antiarrítmico e administrar L-TIROXINA. Nos casos de tireotoxicose, a suspensão da droga é controversa, pelo risco de piora imediata da tireotoxicose. Também deve ser suspensa nos casos de fibrose pulmonar e hepatite. Curiosamente, também pode inibir a secreção tubular de creatinina, mas sem comprometer a função renal (apenas aumenta nível sérico).

ENTÃO...

ANTICOAGULAÇÃO NA CARDIOVERSÃO

FA > 48H OU DE DURAÇÃO INDETERMINADA:

(1) Anticoagulação por, pelo menos, 3 semanas antes e 4 semanas após a cardioversão (seja ela química ou elétrica), independente do CHA2DS2-VASC.

(2) Se não realizar anticoagulação inicial por 3 semanas, pode-se realizar ECO TE e, na ausência de trombo, heparinizar para cardioversão e manter anticoagulação por, pelo menos, 4 semanas.

(3) Se necessitar de cardioversão imediata (por instabilidade hemodinâmica): anticoagulação assim que possível e por, pelo menos, 4 semanas após cardioversão.

* As opções farmacológicas para anticoagulação por algumas semanas são: warfarin (INR 2-3), dabigatrana (inibidor direto da trombina), rivaroxabana, apixabana ou edoxabana (inibidores do fator Xa).

FA < 48H

(1) **CHA2DS2-VASC ≥ 2 (homem) ou ≥ 3 (mulher):** anticoagulação para cardioversão, seguida de anticoagulação crônica.

(2) **CHA2DS2-VASC de 1 (homem) ou 2 (mulher):** considerar anticoagulação.

(3) **CHA2DS2-VASC de 0 (homem) ou 1 (mulher):** anticoagulação opcional para cardioversão, sem necessidade de anticoagulação posterior.

Obs: o controle de INR com warfarina deve ser feito, pelo menos, semanalmente no início do tratamento e, uma vez estável, mensalmente. Antes de se anticoagular o paciente, sempre pedir **funções renal e hepática** e preferencialmente repetir 1x/mês.

Flutter Atrial

Conduta:

Semelhante a fibrilação atrial!

(1) Inibidores do nodo AV

- Controle da FC! Mesmo esquema FA. Em pacientes com alta chance de reversão espontânea (sem IC sintomática grave, átrio esquerdo < 5cm, início recente, causa reversível), a conduta mais apropriada é o controle da frequência.

(2) Reversão do ritmo

- Instável OU estável: preferência pela reversão com CHOQUE (50-100J) – é a taquiarritmia mais responsiva a cardioversão elétrica.
- Se fizer reversão química: a melhor é a IBUTILIDA IV (ou dofetilida VO)
- Na ausência dos fatores de reversão espontânea e também nos casos de flutter persistente ou recorrente, a conduta é o "controle do ritmo", ou seja, reverter o flutter. Pode ser farmacológica com ibutilida IV ou dofetilida oral, ou elétrica com cardioversão.
- Uma outra estratégia de exceção para o controle do ritmo é a estimulação artificial rápida do átrio (Overdrive pacing) em uma frequência acima daquela do fluuter para que se reassuma o ritmo cardíaco, mas essa opção só pode ser utilizada, claro, nos pacientes que já tenham cabo do marca-passo, seja como parte de um MP definitivo, ou de um CDI, ou mesmo um MP temporário após uma cirurgia cardíaca.

(3) Profilaxia do Flutter

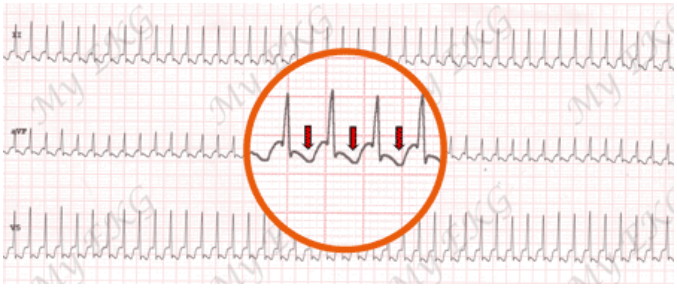
- Após a reversão, um antiarrítmico profilático oral deve ser iniciado, como amiodarona, dofetilida ou sotalol. Como alternativa, pode-se usar flecainida ou propafenona caso não haja doença estrutural cardíaca ou doença isquêmica, mas essa arritmia pode ser CURADA através da ABLAÇÃO por cateter de radiofrequência. O circuito se localizada no ÁTRIO DIREITO e passa pelo ISTMO ENTRE A VALVA TRICÚSPIDE E O ÓSTIO DA CAVA INFERIOR.

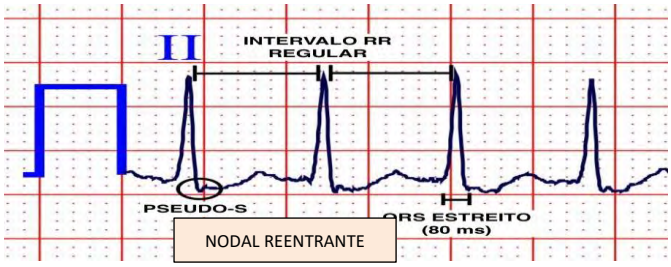
(4) Terapia antitrombótica crônica

- Avalia de acordo com o CHA2DS2VASC

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Taquicardia Supraventricular Paroxística





OBS: Reentrada Nodal X Via Acessória → distância QRS – P'
QRS – P' < 70ms → Reentrada nodal
QRS – P' > 70ms → Via acessória

Conceitos:

- Por **reentrada nodal** (70%): típica de **MULHER JOVEM** (após estresse)
  -- ECG: onda P retrógrada (p') próxima ("colada" – NÃO DÁ PRA VER) ao QRS (RP' < 70ms)
- Por **reentrada na via acessória** (30%): típica de CRIANÇA
  -- ECG: onda P' se afasta um pouco do QRS (RP' > 70ms)
  -- ECG de base: síndrome de pré-excitação ventricular = onda P grudada no QRS (PR curto) + onda delta ("barriga do QRS").
  -- **Se taquicardia supraventricular PELA via acessória**: **SWPW**

OBS: onda p´= onda P de negativa logo após o QRS.

Conduta:

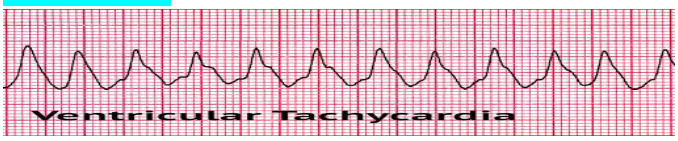
- Instável: **CARDIOVERSÃO COM 50J**
- Manobra vagal com **COMPRESSÃO DO SEIO CAROTÍDEO OU VALSALVA** (evitar compressão em grande idosos e se risco de doença carotídea) > **ADENOSINA 6MG > 12MG** (evitar em asmáticos = usar diltiazem/verapamil)
- **Definitivo: ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA** ("é a mais curável por radioablação" – sucesso de 95%). Se a ablação não for realizada, o paciente pode ser tratado com betabloqueadores ou bloqueadores do canal de cálcio (verapamil ou diltiazem). O **tratamento crônico** naqueles que não ablam consiste no uso de **betabloqueadores/bloq canais cálcio.** Outras opções incluem flecainida, propafenona (ambas na ausência de cardiopatia), amiodarona, dofetilida ou sotalol.

3. TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES

Taquicardia Ventricular

- Definida pela taquicardia com presença de, pelo menos, três complexos ventriculares sucessivos sem onda P
-- Se < 30 s e sem instabilidade: TV NÃO sustentada
-- Se > 30 s ou instabilidade: TV sustentada

TV Monomórfica



- Complexos QRS **SEMPRE COM A MESMA MORFOLOGIA**
- **MAIORIA DOS PACIENTES APRESENTA CARDIOPATIA ESTRUTURAL** (principais exemplos: cardiopatia isquêmica pós IAM e cardiomiopatia dilatada)
- **FE < 40%** é o **principal fator de risco**
- **Causas agudas: IAM, COCAÍNA, EFEITO PRÓ-ARRÍTMICO, INTOXICAÇÃO DIGITÁLICA, HIPOCALEMIA, HIPOMAGNESEMIA**.
- **Causas idiopáticas benignas** (ausência de cardiopatia estrutural): **TV do trato de saída do VC, TV fascicular** (septal esquerda).

Torsades de Pointes

- TV polimórfica oscilando em amplitude e polaridade
- Fator predisponente: **QT longo fora da arritmia** (PARA EU DIZER QUE É TORSADES É OBRIGATÓRIO A PRESENÇA DE QT LONGO FORA DA ARRITMIA!)
- **Causas adquiridas: BRADIARRITMIAS MALIGNAS** (geralmente BAVT), **DROGAS** (quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol, ibutilida, dofetilida, tricíclicos, clorpromazina, haloperidol, terfenadina, astemizol, eritromicina, pentamidina, cloroquina, cisaprida, etc), **DISTÚRBIOS ELETROLÍTICOS** (hipoK, hipoMg, hipoCa), **ANOREXIA NERVOSA, DIETA LIQUIDA PROTEICA.**
- **Causas Hereditárias**
  - ✓ Autossômica dominante: **SD. ROMANO-WARD**
  - ✓ Autossômica recessiva: **SD. JERVELL-LANGE-NIELSEN**, associada à surdez neurossensorial

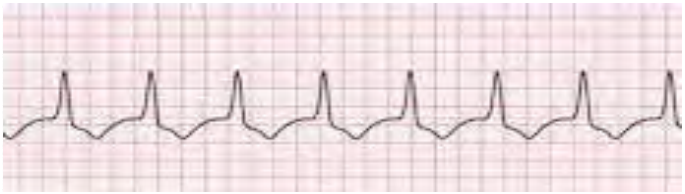
TV Polimórfica Não Torsades

- TV polimórfica que **NÃO SE ASSOCIA** ao QT longo no ECG basal
- **ISQUEMIA MIOCÁRDICA AGUDA** é a causa mais comum

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Ritmo Idioventricular Acelerado (RIVA)

- Ritmo ventricular com frequência superior ao ritmo de disparos automáticos do miocárdio ventricular
- Comumente encontrado na **FASE AGUDA DO IAM OU APÓS REPERFUSÃO**
- Considerada uma **ARRITMIA DE REPERFUSÃO**



Quadro Clínico

- A TV é a taquiarritmia mais preocupante pelo motivo de **PODER SE DEGENERAR EM FV E MORTE SÚBITA!** Quando a FC passa de 150bpm, devemos nos preocupar (**QUANDO < 150 BPM GERALMENTE HÁ APENAS PALPITAÇÕES, DESCONFORTO**)! Os sintomas servem como um aviso: **toda TV que cursa com episódio sincopal ou qualquer sinal de instabilidade hemodinâmica**... Pensar que pode estar vindo uma FV! Lembrando que uma FE < 40% é um grande fator predisponente para TV, mas também se associa a episódios de maior FC e com maior sintomatologia!

Tratamento

- Preferência: **CARDIOVERSÃO (100J),** independente se instabilidade ou estabilidade! **Mudança recente!**

****Atenção:** Desfibrilação (se polimórfica ou PCR)

- **Opção:** cardioversão química com **PROCAINAMIDA, AMIODARONA, SOTALOL**
  - **Se TV sem cardiopatia estrutural que apresente morfologia típica de TV idiopática**: a escolha pode ser **betabloqueador ou verapamil**
  - **Se Torsades: SULFATO DE MAGNÉSIO** (2 gramas em bolus, podendo repetir em 15 minutos, se necessário, + 3-20mg/min de manutenção, até completar 10 gramas em 5 horas).

Tratamento Crônico:

- **CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL (CDI):** aqui, o aspecto principal é a prevenção secundária de morte súbita em pacientes portadores de doença coronariana. Assim, coronariopatas que apresentaram um episódio de TV monomórfica ou que tiveram morte súbita abortada, têm indicação! O mesmo também é indicado para o coronariopata com síncope inexplicada que apresente FE ≤ 35% ou tenha apresentado uma TV monomórfica sustentada induzida no estudo eletrofisiológico.

PROFILAXIA PRIMÁRIA DE MORTE SÚBITA EM CORONARIOPATA

A estratégia de colocação de um CDI pode ser considerada nos **PACIENTES COM FE < 40% E UMA EXPECTATIVA DE VIDA SUPERIOR A UM ANO**:

(1) TV SUSTENTADA INDUZIDA EM ESTUDO eletrofisiológico (geralmente realizado nos pacientes com episódios de TV não sustentada);

(2) PACIENTE HÁ ≥ 40 DIAS DO INFARTO OU ≥ 90 DIAS DE REVASCULARIZAÇÃO que apresentem:

- ✓ **NYHA I com FE ≤ 30%**
- ✓ NYHA II ou III com FE ≤ 35%

Taquicardia com QRS largo

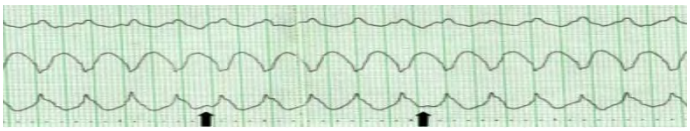
- **Considere TV até que se prove o contrário!** Entretanto, existem outros mecanismos que podem explicar taquiarritmias supraventriculares com QRS alargado. São elas:

(1) BLOQUEIO DE RAMO

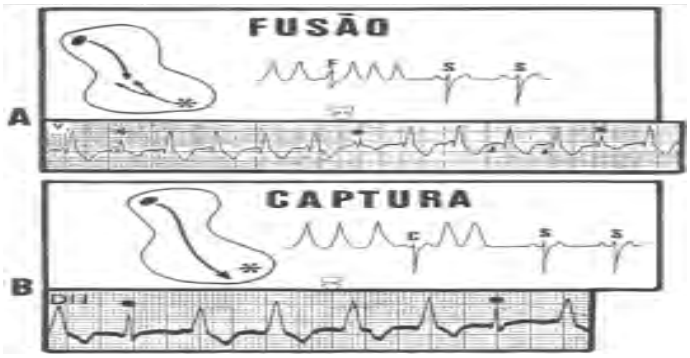
(2) PRÉ-EXCITAÇÃO VENTRICULAR (WOLFF)

Como diferenciar a taquicardia ventricular de outras taquiarritmias com QRS alargado? Falam a favor de TV:

DISSOCIAÇÃO AV: é o encontro de ondas P eventuais, "perdidas" no traçado da taquicardia, sem relação com o QRS. Ou seja, não é o estímulo atrial que está levando à despolarização ventricular. O ventrículo está agindo de forma independente. Nas setas abaixo vemos as ondas P dissociadas.



BATIMENTOS DE CAPTURA E FUSÃO: eventualmente, na TV, uma onda P sinusal que está "perdida" (dissociada) consegue produzir um QRS próprio. Quando o QRS é estreito (padrão normal), o batimento é dito de captura (BC), Quando o QRS é de morfologia mista (entre o normal e o alargado), o batimento é dito de fusão (BF).



QRS MUITO ALARGADO (> 160MS): quando maior que 4mm ou 4 quadradinhos é muito sugestivo! A ideia é que, quanto mais alargado, maior a chance de ser ventricular.

IRREGULARIDADE DO RITMO: a presença de irregularidades discretas fala a favor de TV (na taqui-supra, por definição, temos RR regular). Nas irregularidades muito evidentes, devemos pensar na TV polimórfica ou FA com condução aberrante).

VARIAÇÕES DO QRS E DO SEGMENTO ST: falam a favor de TV e são normalmente sutis e sem relação com a FC (na taqui-supra, o QRS tende a ser uniforme).

TODOS OS QRS PRECORDIAIS POSITIVOS OU TODOS NEGATIVOS: as derivações precordiais são de V1-V6. Se o QRS for positivo em todas ou for negativo em todas, deve ser uma TV!

CRITÉRIOS DE BRUGADA

- Serve para **DISTINGUIR AS TAQUICARDIAS DE QRS LARGO**! É composto de 4 perguntas sequenciais:

(1) Ausência de complexo RS em todas as precordiais?

(2) Duração do Intervalo RS > 100ms em uma derivação precordial?

(3) Dissociação AV?

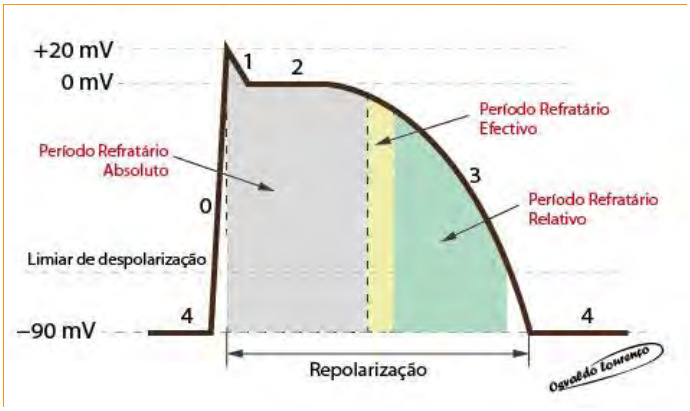
(4) Existem critérios morfológicos para TV?

- A resposta "sim" para qualquer pergunta é compatível com TV e a resposta "não" para todas as perguntas é compatível com taquicardia supraventricular com aberrância.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ANTIARRÍTMICOS

Abaixo segue o potencial de ação transmitida de fibra para fibra quando administramos um antiarrítmico.



Fase 0 (despolarização): abertura dos canais de Na

Fase 1 (breve repolarização): abertura dos canais de K

Fase 2 (platô): abertura dos canais de Ca

Fase 3 (repolarização): abertura dos canais de K

Fase 4 (diástole elétrica)

Obs: a fase 0 do potencial de ação das células do NSA e do NAV é dependente da abertura dos canais de cálcio (não de sódio) e está representada pela linha pontilhada da figura.

CLASSIFICAÇÃO DE VAUGHAN-WILLIANS

CLASSE IA (QUINIDINA/PROCAINAMIDA/DISOPIRAMIDA)

- Atuam bloqueando os canais de sódio, responsáveis pela fase 0 (despolarização) do potencial de ação.
- Podem prolongar o intervalo QT (a quinidina, inclusive, pode fazer isso em doses terapêuticas, justificando os relatos de morte súbita com essa droga).
- Os **efeitos colaterais** mais conhecidos são:
  - ✓ **Quinidina:** hipotensão, cinchonismo (náusea, cefaleia, zumbido), diarreia (+ comum), PTI, efeito vagolítico (taquicardia, aumento da resposta ventricular da fibrilação ou flutter atrial);
  - ✓ **Procainamida:** lúpus-like;
  - ✓ **Disopiramida:** efeito anticolinérgico (boca seca, retenção urinária, constipação, crise de glaucoma), depressão miocárdica severa.

CLASSE IB (LIDOCAINA/FENITOINA/MEXILETINE)

- Atuam bloqueando os mesmo canais de sódio na fase 0 (despolarização), mas de forma mais rápida.
- **Efeitos colaterais:**
  - ✓ **Lidocaina:** nistagmo, disartria, tremores, sonolência, confusão mental, convulsões.
  - ✓ **Mexiletine:** tremores e náuseas.

CLASSE IC (PROPAFENONA/FLECAINIDA):

- Atuam bloqueando os mesmos canais de sódio (fase 0), mas de forma mais lenta que os do grupo IA. Portanto, são as drogas que mais aumentam a duração do QRS. Podem predispor a taquiarritmias reentrantes atriais (flutter 1:1) e ventriculares (TVMS), que se degeneram em FV com certa facilidade.
- **Efeitos colaterais:**
  - ✓ **Propafenona:** bradiarritmias e broncoespasmo (efeito betabloqueador associado).

CLASSE II (PROPRANOLOL/METOPROLOL/ATENOLOL):

- Atuam bloqueando os betarreceptores adrenérgicos.
- Lembrando: as principais contraindicações aos betabloqueadores são broncoespasmo, claudicação intermitente, BAVT e IC descompensada.

CLASSE III (SOTALOL/AMIODARONA/BRETÍLIO/IBUTILIDE)

- Bloqueiam os canais de potássio da repolarização, aumentando a duração do potencial de ação e, consequentemente, o período refratário.
- Apesar de aumentar o intervalo QT, a ocorrência de torsades de pointes é muito rara com a amiodarona, mas não com o sotalol.
- O ibutilide é um antiarrítmico relativamente novo no mercado que se mostrou extremamente eficaz na reversão das arritmias atriais reentrantes (FA e flutter).
- **Efeitos colaterais:**
  - ✓ **Amioradona:** já visto
  - ✓ **Sotalol:** efeitos do betabloqueio e torsades de pointes;
  - ✓ **Ibutilide:** cefaleia e torsades de pointes.

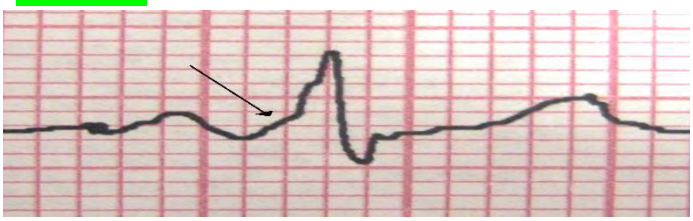
CLASSE IV (VERAPAMIL/DILTIAZEM):

- Bloqueiam os canais de cálcio, responsáveis pela fase despolarizante do potencial de ação do nodo sinusal e AV pelo período refratário desses elementos.
- Os **efeitos adversos** são as bradiarritmias e a descompensação da IC sistólica.

4. SÍNDROMES ARRITMOGÊNICAS

WOLFF-PARKINSON WHITE

- Síndrome de diagnóstico por ECG com **PRESENÇA DE VIA ACESSÓRIA CONGÊNITA** que predispõe à ocorrência de taquiarritmias
- Marca registrada no ECG: **PADRÃO DE PRÉ-EXCITAÇÃO VENTRICULAR**, que refere-se a uma ativação ventricular precoce e anômala, dependente de via acessória com propriedades de condução anterógrada (do átrio para o ventrículo)
- **PR CURTO** (< 120ms ou 3 quadradinhos)
- **ONDA DELTA**



- Se **PR curto sem onda delta**: **SÍNDROME DE LOWNGANONG-LEVINE**

QUAL O GRANDE PROBLEMA? PREDISPÕE À OCORRÊNCIA DE TAQUIARRITMIAS

→ **TAQUISUPRA**

- **Mais comum.** Pode ser ortodrômica (+ comum) ou antidrômica.
- Ortodrômica (desce pelo nodo AV e sobe pela via acessória)
- Antidrômica (desce pela via acessória e sobe pelo nodo AV): semelhante a uma TV monomórfica, somente sem dissociação AV.

→ **FIBRILAÇÃO ATRIAL** (20-30% dos casos): no ECG, existe um RR totalmente irregular (principal pista para o diagnóstico), QRS alargado (lembrando TV polimórfica), ondas delta eventuais e frequência muito alta, em torno de 300 bpm. O paciente quase sempre se apresenta com quadro sincopal ou qualquer tipo de instabilidade hemodinâmica. O motivo do QRS alargado é a ativação ventricular anômala, que se procede através da via acessória diretamente no miocárdio ventricular.

→ **FLUTTER ATRIAL**: também pode ocorrer.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

Agudo

- **Instabilidade: CARDIOVERSÃO SINCRONIZADA**
- **FA estável associada: PROCAINAMIDA** (preferencialmente, com 15mg/kg – infundir em 30 minutos, em 50ml de soro, seguida por 1mg/min em infusão contínua), **Amiodarona** ou **Ibutilida** (segunda escolha).
- **NÃO SE DEVE USAR DROGAS QUE INIBEM O NÓ AV** (ex: betabloqueador ou bloqueador do canal de cálcio cardiosseletivos): EM FA + WPW NÃO PODE! Se existe uma FA com pré-excitação ventricular, essas drogas estão CONTRAINDICADAS! Durante a FA os estímulos atriais se dividem e parte deles vai pela via acessória (a outra desce pelo nodo AV). Se eu inibir o nodo AV, TODOS OS ESTÍMULOS vão pela via acessória, que tem uma condução extremamente rápida! Isso pode fazer eu fibrilar o ventrículo! Por isso usamos drogas que inibem a via acessória, como a procainamida.
- **Se taqui-supra ortodrômica:** já vimos
- **Se taqui-supra antidrômica:** mesmo esquema de FA + WPW.
- **Se flutter associado:** mesmo esquema de FA + WPW.

Crônico

- **ABLAÇÃO POR RADIOFREQUÊNCIA** da via acessória está SEMPRE INDICADA na síndrome de WPW. Portanto, esses pacientes devem sempre ser encaminhados ao arritmologista.
- A terapia farmacológica depende da taquiarritmia que o paciente apresentou:
  - ✓ **Taqui-supra ortodrômica:** verapamil ou diltiazem ± digoxina ou propafenona (grupo IC);
  - ✓ **Taqui-supra antidrômica:** propafenona (450-900mg/dia em 3 tomadas).
  - ✓ **Fibrilação/flutter atrial + WPW:** propafenona

Obs: muitos autores recomendam a profilaxia com drogas do grupo IC (propafenona) em todos os pacientes com WPW e taquiarritmia, independente do tipo. Esta é uma segurança para evitar problemas, caso ocorra uma fibrilação atrial.

SÍNDROME DE BRUGADA

- Doença genética do sistema elétrico cardíaco **SEM ANOMALIAS ESTRUTURAIS** detectadas nos exames de imagem.
- Herança **AUTOSSÔMICA DOMINANTE**
- **DEFEITO NOS CANAIS DE SÓDIO** que propicia uma heterogeneidade dos períodos refratários, um **FATOR PREDISPONENTE A TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES MALIGNAS**. Conhecida como uma **CANALOPATIA.**
- Mais comum em **HOMENS (9:1),** principalmente **ASIÁTICOS.**
- **PSEUDO-BRD + SUPRA DE ST DESCENDENTE** nas derivações precordiais **(V1 E V2 +/- V3)** + **ONDA T INVERTIDA**

A chance de morte súbita é maior no seguinte grupos de paciente:

- História de morte súbita abortada
- História de síncope inexplicável
- História familiar de morte súbita antes dos 45 anos
- Taquiarritmias ventriculares malignas induzíveis no EEF

Os indivíduos devem receber um CDI se apresentarem sobretudo um dos seguintes critérios:

- MORTE SÚBITA ABORTADA

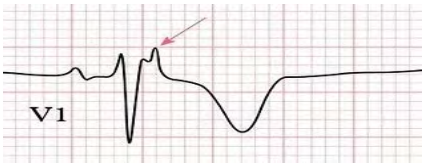
- SÍNCOPE INEXPLICADA

- Se o paciente com CDI experimentar choques recorrentes, pode ser tentada terapia com quinidina ou ablação por radiofrequência.

Obs: alguns pacientes, a princípio com "ECG normal", podem passar a apresentar o "padrão de Brugada" após estímulo com antiarrítmicos bloqueadores de canal de sódio (flecainida, procainamida). Nesses casos, é necessário um tratamento específico.

DISPLASIA ARRITMOGÊNICA DO VD

- Causa importante de TV monomórfica e morte súbita
- Miocárdio do VD apresenta focos de degeneração fibroatrófica que se tornam aneurismas e sevem como focos de reentrada, podendo se manifestar com **EPISÓDIOS DE TV MONOMÓRFICA SUSTENTADA COM PADRÃO BRE**, geralmente na faixa etária entre **10-50 anos.**
- O ECG sinusal pode apresentar **BLOQUEIO DE RAMO DIREITO** e em 30% dos casos pode aparecer a **ONDA ÉPSILON.**
- Pode ser diagnosticada com **ECOCARDIOGRAMA/RNM CARDÍACA.**
- Tratamento: em caso de TV com síncope ou instabilidade hemodinâmica, reverter a arritmia e indicar o **CDI.**



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

SÍNDROME DO QT LONGO CONGÊNITA

- Pacientes que **NASCEM COM O INTERVALO QT > 400MS (11 QUADRADINHOS).** Trata-se, na maioria dos casos, de um distúrbio **AUTOSSÔMICO DOMINANTE** conhecido como **SÍNDROME DE ROMANO-WARD.** Mais raramente, pode possuir o padrão **AUTOSSÔMICO RECESSIVO** e vir associada a um **DÉFICIT NEUROSSENSORIAL (SURDEZ)** – **SÍNDROME DE JERVELL-LANGE-NIELSEN.**
- Além do intervalo QT longo, pode-se observar um **VARIAÇÃO NA MORFOLOGIA DA ONDA T**, que justifica a existência de tipos de síndrome do QT longo no ECG (existem os tipos 1, 2 e 3).
- Tratamento: independente da origem e do subtipo, os pacientes devem receber **BETABLOQUEADORES** (especialmente se QT > 470ms). São drogas que podem prevenir os episódios de torsades de pointes.
- O exercício físico extenuante e os esportes competitivos são **CONTRAINDICADOS.**
- **DEVEM SER EVITADAS HIPOCALEMIA, HIPOMAGNESEMIA E DROGAS QUE AUMENTEM O INTERVALO QT**, como procainamida, quinidina, ibutilida, sotalol, amiodarona (raramente faz torsades), haloperidol, tricíclicos, macrolídeos, etc.
- Considerar **CDI** nas seguintes situações:
  - ✓ **QT > 550ms**
  - ✓ **Sintomas apesar do betabloqueador**
  - ✓ **Paciente de alto risco** (QT longo tipos 2 e 3, síncope recorrente, sintomas com < 10 anos de idade).
  - ✓ **Morte súbita abortada** (indicação absoluta).

SÍNDROME DO QT CURTO

- **CANALOPATIA** associada a alterações genéticas
- Devem ser excluídas outras causas que possam encurtar o intervalo QT antes do diagnóstico
- Critérios mais usados para definição:
  - ✓ **QT < 330MS PARA HOMENS**
  - ✓ **QT < 340MS PARA MULHERES**
- Em caso de morte súbita abortada ou TV sustentada, recomenda-se o **CDI**. Em casos recorrentes de TV sustentada, pode-se tentar o uso de **QUINIDINA.**

TV POLIMÓRFICA CATECOLAMINÉRGICA FAMILIAR

- São pacientes sem cardiopatia estrutural e sem QT longo que fazem **SURTOS DE TV POLIMÓRFICA DE ALTA FREQUÊNCIA GERALMENTE DESENCADEADOS POR ESFORÇO FÍSICO OU ESTRESSE EMOCIONAL**.
- Os **BETABLOQUEADORES** estão sempre indicados.
- O **CDI** é preconizado para aqueles que tiveram TV com síncope ou morte súbita abortada.
- A desnervação simpática cardíaca esquerda e/ou a colocação de um CDI podem ser consideradas nas seguintes situações: síncope ou TV sustentada recorrente, a despeito do uso de betabloqueador.

5. BRADIARRITMIAS

Bradiarritmias

Classificação:

→ **Benigna**

- Pouco sintomático ou assintomático
- Localização: regiões mais altas do coração (↑inervação vagal)
- Conduta: observação ou atropina (1mg bolus podendo repetir em 3-5 minutos até dose máxima de 3mg → ↓vagal), se sintomas

→ **Maligna**

- Mais grave, mais sintomático
- Localização: regiões mais baixas do coração (↓inervação vagal)
- Conduta: marca-passo (resposta ruim a atropina)

"A atropina tem como mecanismo de ação a inibição da ação vagal! E lembra que a ação do nervo vago é parassimpática (reduz FC). As bradiarritmias malignas não respondem porque a inervação parassimpática do coração está presente somente nas regiões mais altas do coração!"

Os diferentes tipos...

1) Disfunção Sinusal

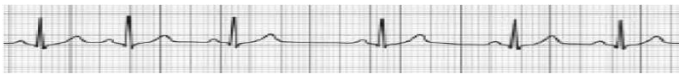
"Existem dois grupos importantes"

Bradicardia Sinusal

- Ritmo sinusal lento
- Extremamente benigna, não gera sintomas
- Causas: vagotonia ("maior tônus vagal durante a noite"), droga bradicardizante (ex: betabloqueadores)
- Comum em atletas de alto rendimento
- Conduta: observação (atropina raramente é necessária)

Arritmia Sinusal

- Variabilidade perceptível entre os intervalos P-P (ritmo irregular)
- Tipo respiratório: os intervalos P-P se reduzem na inspiração ("taquicardiza") e aumentam na expiração ("bradicardiza").
- Tipo não respiratório: não tem relação com a respiração.



Pausa sinusal

- Ritmo sinusal com pausa
- Eletro vem normal e do nada aparece uma pausa ("silêncio elétrico")
- Maioria das vezes benigna (pausa por menos de 3 segundos)
- Bloqueio sinoatrial: suspeitar na presença de diversas pausas sinusais (períodos em onda P e sem QRS)
- Causas: vagotonia, droga bradicardizante
- Doença do nodo sinusal (fibrose): é maligna! A pausa dura mais de 3s! A conduta, nesses casos, é marca-passo!

"Qualquer pessoa sem batimento cardíaco por mais de 3 segundos, faz síncope! Nos casos de doença do nodo sinusal, por mais que seja em partes altas do coração, não há a resposta a atropina! O nodo sinusal fica fibrosado! A etiologia é fibrosante e atropina não age em fibrose!"

Quais são as causas?

- No grupo das condições não fisiológicas, encontramos a DISFUNÇÃO DO NODO SINUSAL, que pode ser classificada em extrínseca (geralmente reversíveis) ou intrínseca (condições degenerativas).
  - ✓ Intrínsecas: doença do nodo sinusal, doença coronariana, pericardite, miocardite, doenças reumáticas, colagenoses, Lyme, febre amarela, amiloidose.
  - ✓ Extrínsecas: drogas (antagonistas dos canais de cálcio, digitálicos, amiodarona, betabloqueadores, adenosina, clonidina, metadona, cimetidina, amitriptilina, fenotiazinas, pentamidina; vagotonia (hipoxemia, HIC, passagem de CNE, IAM de parede inferior, micção, dor, medo, manobra vagal.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Curiosidade: a atropina é ineficaz em pacientes submetidos a transplante cardíaco porque o novo órgão é desprovido de inervação parassimpática.

E se o nodo sinusal não comanda?

"Outra estrutura assume a função! Surgem os ritmos de escape!"

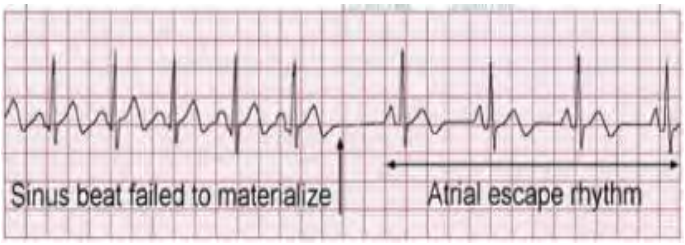
2) Ritmos de Escape

Escape Atrial (Ritmo Idioatrial)

- FC entre 40-60bpm
- Aparece uma onda P diferente da onda P sinusal

"O estímulo elétrico é assumido pelo átrio!"

- Maioria benigna ("pode acontecer durante a noite")
- Conduta: observação (atropina se necessário)



Escape Juncional (Ritmo Idiojuncional)

- FC entre 40-60bpm
- Ausência de onda P + QRS estreito (normal)

"O estímulo elétrico é assumido no nodo AV, mas chega normalmente no ventrículo (por isso não altera QRS)!"

- Maioria benigna
- Conduta: observação (atropina se necessário)

Escape Ventricular (Ritmo Idioventricular)

- FC entre 8-40bpm
- Ausência de onda P + QRS alargado

"O ventrículo assume a função do nodo AV!"

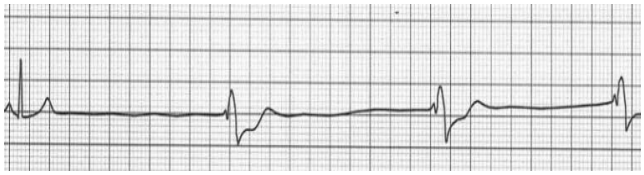
- Maligno!

"Há síncope com muita frequência!"

- Conduta: marca-passo

"Não há resposta a atropina!"

Obs: <u>é o ritmo típico de parada em AESP</u>



3) Bloqueios AV

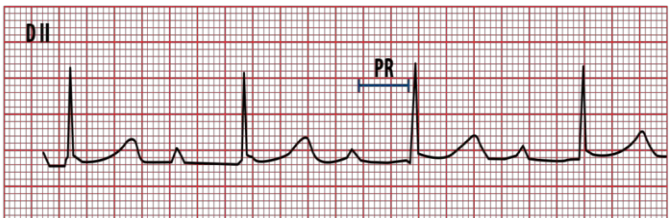
"BENIGNOS" SUPRA-HISSIANOS	"MALIGNOS" INTRA/INFRA-HISSIANOS
BAV 1º GRAU	BAV 3º GRAU
NUNCA Bloqueia	SEMPRE Bloqueia
Só diminui velocidade	Ventrículo "vira" MP
BAV 2º GRAU	
MOBITZ I	MOBITZ II
ÀS VEZES Bloqueia	

BAV de 1º Grau

- Alargamento do intervalo PR (> 200ms ou > 5 quadradinhos)

"Nem chega a ser um bloqueio!"

- Benigno (supra-hissiano). Em geral não gera sintomas.
- Conduta: observação/atropina



BAV de 2º Grau

- **<u>ONDA P BLOQUEADAS EVENTUALMENTE</u>** (de forma não sequencial)

"Você não vê onda P bloqueada de forma sequencial! É uma aqui, outra ali..."

- Para caracterizar os subtipos, tem que observar o comportamento do intervalo PR

BAV de 2º Grau Mobitz 1

- Fenômeno de Weckebach: alargamento progressivo do PR até o bloqueio da onda P
- Benigno (supra-hissiano)
- Conduta: observação/atropina

BAV de 2º Grau Mobitz 2

- Não há fenômeno de Wenckebach
- Maligno (infra-hissiano)
- Conduta: marca-passo (não responde a atropina)

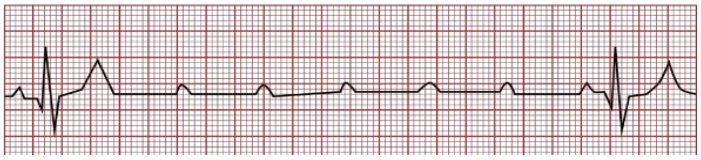
BAV de 2º Grau Tipo 2:1

- A cada 2 ondas P, 1 é bloqueada
- Não é possível avaliar o fenômeno de Wenckebach
- Pode ser benigno ou maligno:
  - ✓ QRS estreito + BAV 1º grau (PR > 200ms): BAV benigno (A)
  - ✓ QRS largo, sem BAV 1º grau: BAV maligno (B)
  - ✓ Casos dúbios: fazer dose-teste de atropina (a ausência de resposta indica malignidade), EEG ou TE.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

BAV Avançado

- BAV com relações P/QRS de 3:1, 4:1, 5:1...

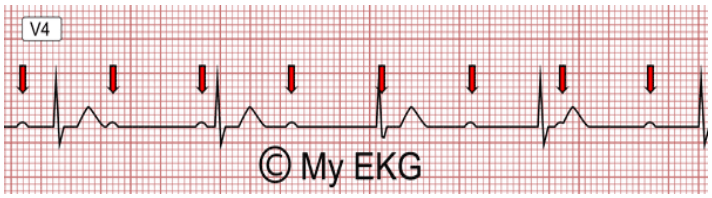


BAV de 3º Grau (BAVT)

- Ondas P SEMPRE bloqueadas

"Átrios e ventrículos ficam independentes e a onda P surge em locais distintos a cada batimento."

- Maligno (infra-hissiano)
- Conduta: marca-passo



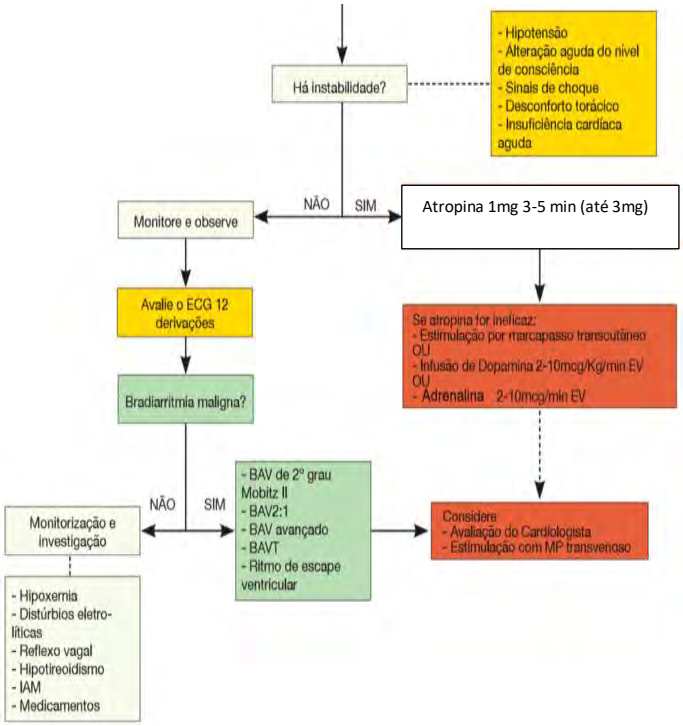
Quais são as causas?

Doença de Lev-Lenégre: degeneração senil do sistema de condução. É a causa mais comum.

- Outras: **IAM de parede anterior** (Mobitz II, BAVT) ou **inferior** (BAVT), **miocardiopatias** (especialmente a chagásica e as infiltrativas, como amiloidose).
- Desta maneira, é importante que o paciente com estas formas de BAV seja submetido a um ecocardiograma.

Outras abordagens possíveis além da atropina?

- Outras opções farmacológicas para uma abordagem inicial incluem **ISOPROTERENOL, DOPAMINA, DOBUTAMINA OU ADRENALINA**, desde que não haja evidência de doença isquêmica, e também **AMINOFILINA** IV em casos de infarto inferior.



Quando a conduta é instalar um MP definitivo?

1. Na doença do nodo sinusal sintomática (síncope, cansaço, dispneia).
2. Nas doenças degenerativas do sistema de condução AV, manifestando-se com BAV maligno (Mobitz II, BAVT).
3. Situações especiais como pós-IAM (BAVT, BAV de 2º grau persistente com BRE) e síncope associada a hipersensibilidade do seio carotídeo e assistolia > 3 segundos após discreto estímulo do seio carotídeo.

Conduta nas Bradiarritmias

	Benignas	***Malignas***
Exemplos ECG	*- Bradicardia sinusal* *- BAV 1º grau* *- BAV 2º grau M1*	*- Pausa sinusal longa* *- BAV 2º grau M1* *- BAVT*
Causas	*- Vagotonia* *- Droga bradicardizante*	*- Doença do nodo sinusal* *- Doença Lev-Lenegre*
Terapia	*- Observar* *- Atropina se sintoma*	*- Marca-passo: cd definitiva* *- Dopa, nora: cd temporária*

6. PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA

Suporte Básico de Vida (BLS)

"Não esqueça de sempre certificar a segurança da cena antes!"

(1) Testar responsividade

- 2 mãos apoiadas no ombro na pessoa e leve sacudida

Se não responder...

(2) Avaliar simultaneamente respiração e pulso

- Checar o pulso em até 10 segundos

Se não sentir o pulso...

(3) Chamar ajuda com desfibrilador e iniciar RCP

- Se criança: primeiro 2m de RCP e depois chama ajuda

Reanimação Cardiopulmonar:

C (Circulation)

- Assegurar circulação (compressão cardíaca)
- Paciente deve estar sob uma superfície rígida
- Local das compressões: metade inferior do esterno
- Técnica: mãos sobrepostas paralelas, com dedos entrelaçados, com braços estendidos e movimento de flexão do quadril
- Frequência: 100-120 compressões/minuto
- Intensidade: 5-6cm de profundidade

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

A (Airway)

- Abrir via aérea
- Head tilt. Chin lift: hiperextensão da cabeça e elevação do queixo. Não utilizar se suspeita de trauma cervical (usar Jaw-Thrust = anteriorização da mandíbula)

B (Breathe)

- Ver, ouvir e sentir: abolido
- 2 ventilações (boca-máscara, ambu-máscara, boca-boca)
- Cada ventilação deve ser feita devagar, em 1 segundo, para minimizar a distensão gástrica e reduzir o risco de broncoaspiração
- Se possível, conectar o ambu no oxigênio a 10L/m
- Médico tem direito a se recusar de fazer boca-boca, mas o risco de infecção é mínimo e tal atitude não deve ser desencorajada. A respiração boca-nariz também é eficaz e está indicada quando a respiração boca-boca é impraticável, como em alguns casos de trauma de face.
- Relação: 30 compressões: 2 ventilações ("1 ciclo de RCP")
- Leigos podem fazer apenas as compressões, sem ventilação

D (Defibrillation)

SE RITMO CHOCÁVEL: CHOCA IMEDIATAMENTE!

CHEGOU O MONITOR: MONITORIZA IMEDIATAMENTE!

- Se chocável (FV/TV): choque único monofásico (360J) ou bifásico (200J)

E depois do choque? O que fazer?

- Larga as pás e voltar a fazer RCP (30:2 por 2 minutos ou 5 ciclos)
- Depois desses 5 ciclos (ou 2 minutos), é que checa o ritmo!

> Desde 2005, preconiza-se apenas **UM CHOQUE**, seguido imediatamente da continuação da RCP (compressão + ventilação). Nem o ritmo, nem o pulso devem ser checados depois do choque, mas apenas após 2 minutos de RCP!

OBS: o contato das pás com o tórax do paciente precisa da interposição de um gel condutor, de um emplastro especial (que já vem com os aparelhos mais modernos) ou simplesmente de gazes embebidas em soro fisiológico. Nunca se deve passar gel, soro fisiológico ou qualquer outro condutor no meio do tórax do paciente entre as posições das pás, pois, nesse caso, o choque não passará pelo coração, mas tomará o caminho pelo tórax superficial, através do gel.

Fiz o BLS e a pessoa ainda está em PCR... E agora?

Iniciar o ACLS!

Suporte Avançado de Vida (ACLS)

- Começar com **TUBO + VEIA**

"O tubo tem sido cada vez menos necessário! A melhor ventilação para o paciente é aquela que o socorrista consegue fazer! Se conseguir intubar, ótimo... Se não, continua a ventilar com máscara, máscara laríngea, combitudo..."

Tubo...

- Se intubar: compressão e ventilação independentes
  -- Compressão: 100-120/minuto
  -- Ventilação: 10/minuto (1 a cada 6 segundos)

"Não precisa respeitar a relação de 30:2"

Veia...

- Se não conseguir acesso venoso: intra-ósseo (!)
- Drogas que podem ser feitas pelo TOT: **v**asopressina (não utilizada mais), **a**tropina (não utilizada mais), **n**aloxone, **e**pinefrina (adrenalina), **l**idocaína. Não existe dose ideal, mas a recomendada é a de 2,5x a dose venosa. Deve ser diluída em 5-10ml de água ou salina e injetada diretamente no TOT. Segundo alguns autores, a diluição com água ofereceria maior absorção que com salina.

> **Situação Especial - Paciente portador de marca-passo definitivo ou CDI:** esses pacientes possuem um gerador posicionado no tecido subcutâneo, geralmene na região infraclavicular direita. Um choque desfibrilatório próximo ao gerador poderá inativá-lo ou danificá-lo permanentemente. Neste caso, o eletrodo infraclavicular direito deve ser deslocado pelo menos 2,5cm de distância do gerador ou então os eletrodos (pás ou adesivos) podem ser colocados um em cada região infraescapular (posição biaxilar), ou ainda na posição anteroposterior (um na borda esternal esquerda e outro na região interescapular). A ideia geral é a de que convém não colocar diretamente as pás sobre o dispositivo.

E o SOCO PRECORDIAL?

- As recomendações mais recentes são de que só deve ser aplicado nas **TAQUICARDIAS VENTRICULARES INSTÁVEIS** (incluindo FV) **ASSISTIDAS**, com o paciente **SOB MONITORIZAÇÃO**, se **NÃO DISPUSERMOS PRONTAMENTE DE UM DESFIBRILADOR**. Mas sempre com a lembrança de que não se atrasem as manobras de reanimação nem a busca do desfibrilador. Essa medida não deve ser utilizada em paradas não assistidas fora do ambiente hospitalar.

E a COMPRESSÃO CARDÍACA ABERTA?

- Consiste no acesso ao coração por toracotomia e compressão com o polegar e os dedos ou com a palma da mão e os dedos contra o esterno. Não há evidências que suportem o uso rotineiro. Uma de suas utilidades seria na PCR que ocorre **DURANTE A CIRURGIA**, quando o tórax ou o abdome **JÁ ESTIVEREM ABERTOS** ou num pós-operatório precoce de cirurgia cardíaca. Ela também poderia ser considerada em casos bem selecionados de paradas cardíacas extra-hospitalares por trauma penetrante, com tempo de transporte curto até unidade de trauma.

FV/TV Sem Pulso

- Choque (monofásico 360J ou bifásico 120-200J)
- Voltar a fazer RCP 2 minutos ou 5 ciclos 30:2
- Checar ritmo
- Choque
- RCP + Tubo + Veia (iniciar ACLS)

"O ideal é pegar tubo e veia durante a RCP!"

-- Vasopressor: adrenalina 1mg (LOGO DEPOIS DE PEGAR A VEIA)

"Atenção: o uso da epinefrina não é feito para acelerar o coração... É para causar vasoconstrição periférica para direcionar a circulação do sangue para áreas mais centrais (nobres). Não se faz mais vasopressina!"

- Choque
- RCP 2 minutos ou 5 ciclos > Checar ritmo

-- Antiarrítmico: amiodarona (!) ou lidocaína

"Tem que ficar na cabeça! Depois do choque, não se checa ritmo! Tem que voltar a RCP! Só depois dos 2 minutos ou dos 5 ciclos é que se checa ritmo!"

Resumindo... CHOQUE > RCP + DROGA > CHECAR RITMO

Detalhes...

- Não existe dose máxima para epinefrina!
- A amiodarona só pode ser utilizada 2 vezes, sendo 300mg (2 ampolas) na primeira vez e 150mg (1 ampola) na segunda vez. Depois disso, continuar usando somente a epinefrina como droga!
- Se não tiver amiodarona: LIDOCAÍNA! 1 – 1,5mg/kg (5ml = 100mg). Pode ser repetida até a dose cumulativa de 3mg/kg.

Assistolia/AESP

Se assistolia...

→ **Protocolo da linha reta:**

- **CA**: checar cabos
- **GA**: aumentar o ganho
- **DA**: trocar derivação (ou a angulação das pás)

Lembre que são ritmos não chocáveis...

- BLS não resolveu: iniciar ACLS com tubo + veia
- RCP 2 minutos (ou 5 ciclos) + vasopressor (epinefrina)

"Não se faz mais vasopressina e não se faz atropina!"

- Depois de 2 minutos: checar ritmo
- Se manter assistolia ou AESP: voltar a fazer RCP

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Resumindo... RCP > CHECA RITMO > RCP + DROGA

- REPARE QUE EM NENHUM MOMENTO SE CHECOU PULSO!
- A única exceção é quando você está checando o ritmo e observa que esse ritmo é organizado (ex: ritmo sinusal).

Em casos de refratariedade

Diagnósticos diferenciais...

6H	6T
Hipoglicemia	Trombose
Hipóxia	Tensão no tórax (pneumotórax)
Hipovolemia	Trauma
Hiper/hipocalemia	Tromboembolismo pulmonar
H+ (acidose)	Tóxicos
Hipotermia	Tamponamento cardíaco

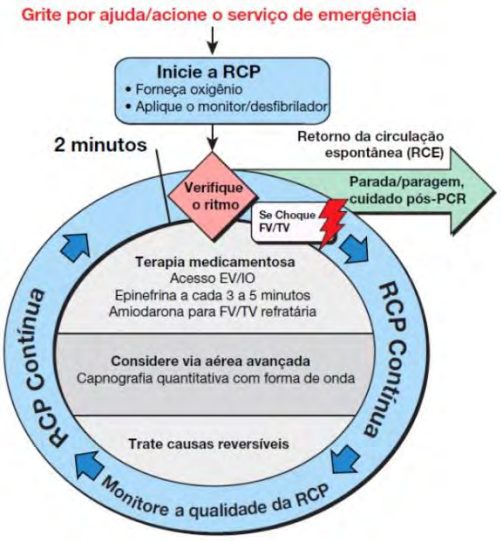
Causa	Tratamento
Hipovolemia	Volume
Hipoxia	Oxigênio (intubação endotraqueal)
Hipo/hipercalemia	Cloreto de potássio/bicarbonato de sódio 1 mEq/kg
H+ (acidose metabólica)	Bicarbonato de sódio 1 mEq/kg
Hipotermia	Reaquecimento
Tamponamento cardíaco	Punção pericárdica (Marfan)
Tromboembolismo pulmonar	Volume + reversão da PCR
Trombose dcoronariana	Volume + reversão da PCR
Pneumotórax hipertensivo	Punção torácica de alívio
Tóxicos (drogas)	Antagonista específico

PRINCIPAL CAUSA DE PCR DE UMA FORMA GERAL: FV! (!!!)

- ✓ Em ambiente intra-hospitalar: assistolia/AESP
- ✓ Em ambiente extra-hospitalar: FV/TV
- ✓ Se estava deambulando e "do nada" parou: FV/TV
- ✓ Melhor prognóstico de reverter: FV/TV
- ✓ Pior prognóstico: assistolia

Cuidados Pós-Parada

- Otimizar oxigenação (saturação ≥ 94%) e tratar hipotensão
- Cabeceira elevada 30 graus
- Visar PAM média ≥ 65
- Se usado, o antiarrítmico deve ser mantido por 24-48 horas.
- Controle direcionado da temperatura
  -- Se comatoso: 32-36ºC por, pelo menos, 24 horas (SF gelado, compressa gelada...)
  -- Evitar hipertemia sempre



Observações:

- Em caso de intubação, preconiza-se que as compressões torácicas sejam interrompidas apenas o tempo suficiente para o socorrista visualizar as cordas vocais e inserir o tubo, o que **NÃO DEVE ULTRAPASSAR 10 SEGUNDOS**. Se não houver sucesso, uma nova tentativa deve ser realizada, devendo-se já considerar outras formas de obter uma via aérea avançada.
- Capnografia: é o método mais confiável para o posicionamento adequado do tubo, mas também pode ser utilizado para monitorizar a eficácia da ressuscitação.

E o Bicarbonato de Sódio?

- Indicado quando suspeita de hipercalemia ou intoxicação por cocaína ou ADT.

E o Sulfato de Magnésio?

- Indicado quando o monitor mostra uma TV sem pulso polimórfica (torsades) ou quando a FV é supostamente decorrente desta arritmia. A dose na PCR é de 1-2 gramas IV.

Qualidade da RCP
- Comprima com força (> 2 pol [5 cm]) e rapidez (≥ 100/min) e aguarde o retorno total do tórax
- Minimize interrupções nas compressões
- Evite ventilação excessiva
- Alterne a pessoa que aplica as compressões a cada 2 minutos
- Se sem via aérea avançada, relação compressão-ventilação de 30:2
- Capnografia quantitativa com forma de onda
  - Se P_{ETCO_2} < 10 mm Hg, tente melhorar a qualidade da RCP
- Pressão intra-arterial
  - Se a pressão na fase de relaxamento (diastólica) < 20 mmHg, tente melhorar a qualidade da RCP

Retorno da circulação espontânea (RCE)
- Pulso e pressão arterial
- Aumento abrupto prolongado no P_{ETCO_2} (normalmente, ≥ 40 mmHg)
- Variabilidade espontânea na pressão arterial com monitorização intra-arterial

Energia de choque
- **Bifásica:** recomendação do fabricante (120 a 200 J); se desconhecida, usar máximo disponível. A segunda carga e as subsequentes devem ser equivalentes, podendo ser consideradas cargas mais altas.
- **Monofásica:** 360 J

Terapia medicamentosa
- **Dose EV/IO de epinefrina:** 1 mg a cada 3 a 5 minutos
- **Dose EV/IO de vasopressina:** 40 unidades podem substituir a primeira ou a segunda dose de epinefrina
- **Dose EV/IO de amiodarona:** Primeira dose: bolus de 300 mg. Segunda dose: 150 mg.

Via aérea avançada
- Via aérea avançada supraglótica ou intubação endotraqueal
- Capnografia com forma de onda para confirmar e monitorar o posicionamento do tubo ET
- 8 a 10 ventilações por minuto, com compressões torácicas contínuas

Causas reversíveis
- **H**ipovolemia
- **H**ipóxia
- **H**idrogênio (acidose)
- **H**ipo-/hipercalemia
- **H**ipotermia
- **T**ensão do tórax por pneumotórax
- **T**amponamento cardíaco,
- **T**oxinas
- **T**rombose pulmonar,
- **T**rombose coronária

7. SÍNCOPE

Definição:

- Perda súbita e transitória da consciência e do tônus

Avaliação:

História + Exame Físico + ECG

"Note que a TC não faz parte da avaliação inicial!"

1) Descartar convulsão e hipoglicemia

- Convulsão: geralmente tem aura e período pós-ictal mais marcante

2) Procurar a causa da síncope

- Neuromediada (ou neurocardiogênica): associada a resposta vagal
- Ortostática (postural)
- Neurológica (menos comum)
- Cardíaca

Síncope Neuromediada/Neurogênica/Neurocardiogênica

- **POSSUI SINTOMAS PRÉ-SÍNCOPE**

"É a pessoa que 'avisa' que vai ter a síncope"

Vasovagal

- Associada com ansiedade, dor...
- Conduta: fludrocortisona (ação mineralocorticoide para aumentar sódio e volemia), betabloqueador se > 42 anos (mais usada em pacientes jovens para dar uma 'acalmada'), midodrina, ISRS, MP.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Hiperssensibilidade do seio carotídeo

- Síncope após estímulo cervical (gravatas, terno apertado, barbear...)
- Conduta: marca-passo

SÍNCOPE REFLEXA (NEUROCARDIOGÊNICA)

- SUPLEMENTAÇÃO DE SAL E FLUIDOS
- EXERCÍCIOS DE CONTRAPRESSÃO (ISOMÉTRICOS): HANDGRIP, CRUZAMENTO DAS PERNAS SENTADO
- Fludrocortisona
- Midodrina
- Betabloqueador (> 42 anos)
- Inibidor seletivo da recaptação de serotonina
- Treinamento ortostático (treino postural)
- Avaliar necessidade de marca-passo

Síncope Ortostática

- **↓20MMHG NA PAS (OU 10 NA PAD) APÓS 3m DE ORTOSTASE**

"É a pessoa que tem a síncope quando se levanta! Na medida, o ideal é que se avalie a pressão em 2-5 minutos depois de sentado."

Hipovolemia/drogas/disautominia

- Conduta: fludrocortisona, midodrine (vasoconstritor)

ATÉ AQUI HISTÓRIA + EXAME FÍSICO + ECG SÃO SUFICIENTES

Porém... Em **casos duvidosos** ou em **algumas situações ocupacionais** (ex: pilotos de caça, pessoas que trabalham trocando lâmpadas de postes, ou seja, quando uma queda seria catastrófica), podemos realizar o **TILT TEST** (teste da inclinação súbita).

Síncope Neurológica

- **EXAME NEUROLÓGICO ALTERADO**

"O paciente tem alguma alteração neurológica que justifique!"

Isquemia vertebrobasilar, doença carotídea bilateral, enxaqueca basilar

- Aqui a neuroimagem se faria importante
- Conduta: tratar a condição de base

Síncope Cardíaca

- **SÚBITA, PRECEDIDA DE PALPITAÇÕES, PÓS-EXERCÍCIO**

"A causa a se pensar vai depender do perfil do paciente."

Jovens, atletas

- Cardiomiopatia hipertrófica
- Commotio cordis ("pancada no meio do peito em atividades esportivas")
- Síndromes arritmogênicas*

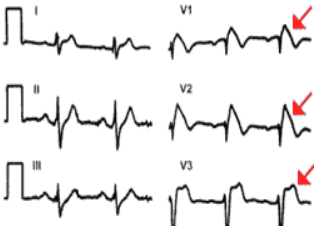
> 45 anos

- Estenose aórtica, IAM, BAVT

(*) Quais as síndromes arritmogênicas causadoras de síncope?

→ Wolff Parkinson White

- Paciente com taquisupra por via acessória (PR curto com onda delta)

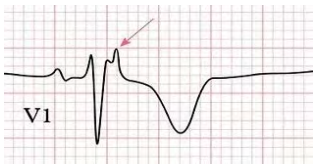


→ Síndrome de BRugaDa

- Alterações nos canais de sódio que levam a um pseudo BRD com supra de ST em V1-V3

→ QT longo

- Congênita (síndrome de **Jervell-Lange-Nielsen**): **surdez associada**
- Secundária: drogas (macrolídeos quinolonas, antiarrítmicos, antidepressivos), inseticidas, "hipos" (potássio, cálcio, magnésio), BAVT
- Arritmia esperada: torsades
- Conduta: sulfato de magnésio

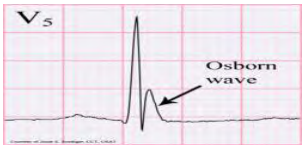


→ Displasia de VD

- Degeneração do VD.
- Presença de onda épsilon (ao lado)

As ondas da arritmia...

Onda de Osbourne = indica hipotermia
Onda delta: via acessória
Onda épsilon: displasia de VD



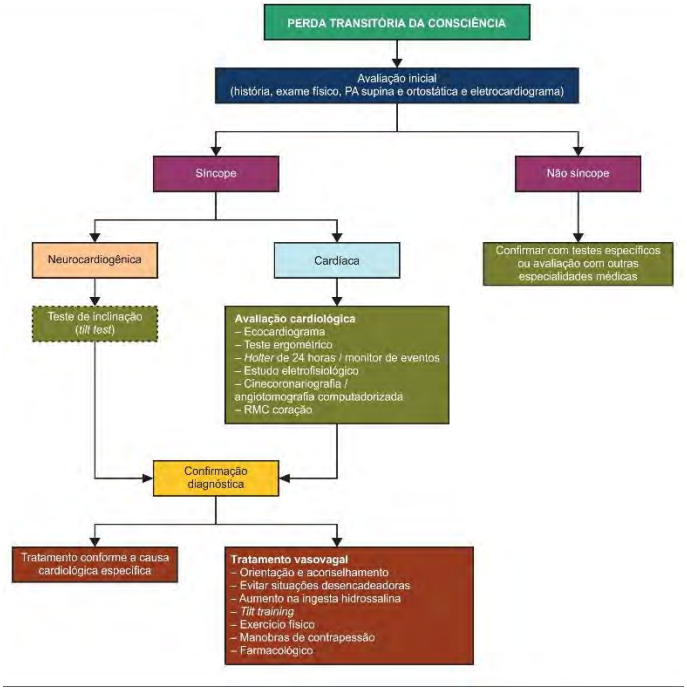
PRINCIPAIS CAUSAS DE SÍNCOPE

(1) REFLEXA (NEUROMEDIADA OU NEUROCARDIOGÊNICA)
- Vasovagal: deflagradas por medo, dor, ansiedade, emoção intensa, visões e odores desagradáveis, exercício intenso.
- Situacional: tosse, espirro, micção, defecação, deglutição, hiperventilação, pressão ocular, massagem prostática.
- Hipersensibilidade do seio carotídeo.

(2) HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA
- Pós-prandial
- Iatrogênica (induzida por drogas): diuréticos, bloqueadores alfa-adrenérgicos, vasodilatadores, cocaína, barbitúricos.
- Hipovolemia
- Distúrbio autonômico primário: demência por corpúsculos de Lewy, doença de Parkinson, atrofia de múltiplos sistemas (síndrome de Shy-Drager).
- Neuropatia periférica: DM, álcool, desnutrição, amiloidose, HIV, paraneoplásica.
- Simpatectomia
- Idiopática

(3) SÍNCOPE CARDÍACA
- Arritmias
- Isquemia miocárdica e IC
- Alterações estruturais (cardiomiopatias, estenose aórtica, etc)
- Embolia pulmonar

(4) SÍNCOPE NEUROLÓGICA
- Isquemia vertebrobasilar
- Enxaqueca de artéria basilar
- Doença carotídea bilateral
- Hemorragia subaracnoide



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. DOENÇA CORONARIANA ESTÁVEL

Avaliação Inicial

- Clínica + ECG + RX de tórax

Causas

→ **Não Cardíacas:**

- Pleuropulmonar, Gastrointestinal, Músculo-esquelética, Herpes-Zooster, Psicogênica

→ **Cardíacas:**

- Isquêmica (manifestada por angina), Dissecção de aorta, Cardiomiopatia, Valvopatia

Dor Torácica Isquêmica

→ **Angina**

- Dor ou desconforto retroesternal
- Piora com estresse ou exercício
- Alívio com repouso ou nitrato

Doença Arterial Coronariana

"Uma obstrução de vaso é significativa quando é maior que 50%. Geralmente é nessa situação que há sintomas."

Angina

- **ESTÁVEL:** isquemia crônica
- **INSTÁVEL/IAM:** síndrome coronariana aguda
- **PRINZMETAL:** mais comum em homens (tabagistas), que acordam com dor no peito, pois apresentaram um vasoespasmo que pode ocluir um vaso, gerando supra de ST transitório
- **MICROVASCULAR (SÍNDROME X):** quadro de angina clássica, mas sem alteração no CAT, pois a alteração está somente na microvasculatura (disfunção endotelial). Mais comum em mulheres. São pacientes que sentem mais dores que o habitual (menor limiar da dor).
- **SILENCIOSA/ATÍPICA:** mais comum em idosos, DM, renal crônico, transplantado

Abordagem da Isquemia Crônica

(1) ECG de repouso

- Principais alterações: **INVERSÃO DE ONDA T** e **INFRA DE ST**
- Na maioria dos casos: achados **INESPECÍFICOS**

(2) Teste ergométrico

- Teste positivo: **INFRA DE ST ≥ 1MM** (principalmente os retificados ou descendentes)
- Limitações: físicas (OA, cadeirantes, etc), ECG de base que mostra HVE/BRE/SWPW (atrapalham a visualização de um infra de ST).
- De acordo com a SBC, são consideradas as **seguintes contraindicações:** embolia pulmonar, enfermidade aguda, febril ou grave; intoxicação medicamentosa; distúrbios eletrolíticos e metabólicos não corrigidos. Como **contraindicação relativa**: dor torácica aguda, estenoses valvares moderadas e graves em assintomáticos, insuficiências valvares graves, taqui/bradiarritmias ventriculares complexas; afecções não cardíacas que podem ser agravadas pelo TE e/ou impedimento (infecções, hipertireoidismo, insuficiência renal, etc).

(3) Cintilografia de Perfusão/PET de repouso e esforço

- Melhor eficácia que TE, porém mais dispendioso.
- Teste positivo: defeito na perfusão durante esforço
- Vantagens: localiza melhor a lesão e avalia a viabilidade miocárdica*

(*) Defeito reversível: viável (vale a pena revascularizar)

(*) Defeito irreversível: não viável (não vale a pena revascularizar)

- **Limitações:** obesos/mamas volumosas (preferir PET)
- **Se não puder fazer esforço:** cintilo com dipiridamol (efeito adverso: broncoespasmo/não usar em asmáticos ou usuários de aminofilina, que inibe o efeito) **OU** ECO com dobutamina.

"O clássico, entretanto, é fazer com protocolo de esforço!"

(4) Testes anatômicos

- **AngioTC de coronárias** (mais utilizada): mostra o afinamento do vaso, permite fazer reconstrução 3D, permite realizar o escore de cálcio (que está mais elevado nos vasos com maior chance de inflamação). Possui **ELEVADO VALOR PREDITIVO NEGATIVO!** Agora... Se encontrar lesão, não me define exatamente o que fazer! Nesse caso, pedimos o padrão-ouro: CAT.
  - ✓ O grande problema é que as lesões detectadas nem sempre se correlacionam com os testes funcionais, isto é, **ENXERGAR UMA PLACA NÃO É GARANTIA DE QUE ELA SEJA A RESPONSÁVEL PELA ISQUEMIA**, especialmente naquelas mais calcificadas (cálcio e stent funcionam como artefatos que confundem a imagem).
  - ✓ Assim, o exame **NÃO DEVE SER FEITO EM PACIENTES QUE TENHAM CALCIFICAÇÃO EXTENSA OU ALTO RISCO PARA DOENÇA CORONARIANA**.
  - ✓ Outras limitações seriam a ocorrência de frequências cardíacas mais elevadas (acima de 60-70bpm – o paciente deve estar betabloqueado!), arritmias, incapacidade de manter inspiração profunda por 5 segundos, risco de nefropatia por contraste ou segmentos arteriais muito estreitos (< 1,5mm).
- **Escore de Cálcio:** é obtido pela TC sem contraste, **CALCULANDO O PRODUTO ENTRE A ÁREA DE CALCIFICAÇÃO E A DENSIDADE MÁXIMA DA PLACA**. Embora a **SENSIBILIDADE** do método para detecção de doença coronariana seja bastante **elevada,** o mesmo não ocorre com a especificidade, especialmente em idosos. Uma das formas com que o método vem sendo utilizado é para **AVALIAÇÃO DE PACIENTES ASSINTOMÁTICOS COM RISCO INTERMEDIÁRIO PELO ESCORE DE FRAMINGHAM.**
  - ✓ O valor deve ser interpretado de acordo com o gênero e a idade, mas consideram-se os seguintes valores de uma forma geral, em unidade **AGATSTON**: 0 (sem doença identificada); 1-99 (doença leve); 100-399 (doença moderada); ≥ 400 (doença grave).
- **AngioRNM:** **MENOS UTILIZADA**, apesar de ter vantagens como não expor o paciente a radiação ionizante, não utilizar contraste iodado, não necessitar de betabloqueador, não apresentar interferência significativa pela calcificação. No final das contas depende da habilidade do examinador, demora mais, não pode ser utilizada em portadores de marca-passo CDI, tem uma resolução espacial inferior e tem menos dados que validem sua utilização rotineira.

(5) CAT (coronariografia)

- É o padrão-ouro!

Quando pedir?

- Causa indefinida após testes não invasivos
- Evidência de disfunção ventricular
- Sobreviventes de arritmias graves ou episódios de morte súbita
- Pré-operatório de cirurgias não cardíacas e de doença cardiovascular em candidatos a transplante renal ou hepático
- **ANGINA LIMITANTE E REFRATÁRIA** (principal)
- **ALTO RISCO* PELOS TESTES DE ISQUEMIA** (isquemia com baixa carga, múltiplos déficits de perfusão...)

"Fora dessas situações, a gente procura não utilizar, pois é um exame invasivo!"

ATENÇÃO!

Mas nem mesmo o CATE é perfeito... Ele faz uma avaliação muito ANATÔMICA, mas pouco FUNCIONAL! Veja...

*"Dessa forma, análises complementares à angiografia foram criadas para ajudar nessa tarefa. Entre elas, destaca-se a **RESERVA DE FLUXO FRACIONADA** (FFR, do inglês Fractional Flow Reserve), que permite realizar a medida da pressão e do fluxo distal à estenose coronariana através de sensores na ponta de um fio-guia. É considerado atualmente o melhor parâmetro para estabelecer o significado hemodinâmico de uma lesão coronariana. O princípio é, diante de uma hiperemia máxima induzida pela administração de adenosina (intravenosa ou intracoronariana), realizarmos uma relação entre 2 pressões: antes e depois da obstrução. Em situações normais, ou seja, sem obstrução, a relação seria de 1 (as pressões seriam iguais e não haveria alteração do fluxo). Considera-se alterado (isquemia induzível) quando o valor é menor ou igual a 0,8."*

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(*) Quais são os resultados?

- **ECO:** disfunção grave em repouso (FE < 35%), não explicada por causas não coronarianas.
- **TE:** escore de risco elevado (DUKE < - 11).
- **CINTILO REPOUSO:** grande área de hipoperfusão (≥ 10% do miocárdio), sem história prévia ou evidência de infarto.
- **CINTILO ESTRESSE:** defeitos em múltiplos territórios vasculares ou grande área de hipoperfusão (≥ 10% do miocárdio).
- **ECO ESTRESSE:** motilidade anormal com dose baixa de dobutamina (≤ 10 mcg/kg/min) ou FC < 120 bom, dismotilidade em mais de dois segmentos ou mais de dois leitos coronarianos, dilatação de VE, disfunção de VE grave (FE < 45% ou pico do exercício ou queda ≥ 10%).
- **ESCORE CÁLCIO:** acima de 400 Agatston.
- **ANGIO-TC:** doença multivascular com obstrução ≥ 70% ou lesão de tronco ≥ 50%.

Obs.: embora não conste oficialmente entre os critérios de alto risco das diretrizes de doença coronariana, um teste que poderia ser adicionado seria a PCRus (proteína C-reativa dosada por método ultrassensível), considerada o marcador laboratorial de inflamação mais útil para a prática clínica. Valores acima de 3 mg/L estariam associados a risco maior de eventos futuros num paciente com doença coronariana estável.

IMPORTANTE!

É importante entender que nem sempre os exames complementares serão necessários, sendo a escolha norteada pela PROBABILIDADE de um paciente ter doença isquêmica. Diante desse raciocínio, o modelo de probabilidade pré-teste mais utilizado – citado inclusive das Diretrizes Brasileira e Europeia sobre o tema – utiliza a **FAIXA ETÁRIA, SEXO E PADRÃO DE ANGINA.**

Idade (anos)	Dor torácica não anginosa		Angina atípica		Angina típica	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
35	3-35	1-19	8-59	2-39	30-88	10-78
45	9-47	2-22	21-70	5-43	51-92	20-79
55	23-59	4-25	25-79	10-47	60-95	38-82
65	49-69	9-29	71-86	20-51	93-97	56-84

**O primeiro número de cada célula corresponde a pacientes sem fatores de risco (tabagismo, diabetes, dislipidemia) e o segundo número a pessoas com estes fatores.*
***Padrão anginoso:*
- Angina típica: 1. desconforto ou dor retroesternal; 2. desencadeada pelo exercício ou estresse emocional; 3. aliviada com o repouso ou uso de nitroglicerina;
- Angina atípica: somente dois dos fatores acima;
- Dor não anginosa: somente um ou nenhum dos fatores acima.

Dessa maneira, se organiza a conduta frente ao paciente a partir dessa PROBABILIDADE PRÉ-TESTE (PPT):

- ✓ **PPT BAIXA (<15%): não investigar** (possibilidade de falso-positivo);
- ✓ **PPT INTERMEDIÁRIA (15-85%):** investigar com **teste não invasivo;**
- ✓ **PPT ALTA (> 85%):** investigar com **teste invasivo.** O teste não invasivo não é obrigatório até pela possibilidade de falso-negativo (mas pode ser útil para estratificação de risco).

Então...

Resumindo a investigação em sequência...

(1) ECG de repouso

(2) Testes provocativos (funcionais)

- 1ª opção: **teste ergométrico**
- ECG de base alterado: **perfusão por radionuclídeos (cintilo/PET)**
- Se limitação física: **estresse farmacológico** (cintilo com dipiridamol) ou ECO/RNM com dobutamina (se não puder usar dipiridamol)

(3) Testes anatômicos (angioTC/angioRNM)

(4) CATE

Conduta na doença arterial coronariana:

- **Para a ↓perfusão coronariana:** controlar obstrução = **TERAPIA ANTI-TROMBÓTICA**
- **Para a ↑demanda miocárdica de oxigênio:** controlar PA e FC = **TERAPIA ANTI-ISQUÊMICA**

Entendendo melhor...

Terapia Anti-Isquêmica

- **BETABLOQUEADORES** (segunda opção: **ANTAGONISTA DE CÁLCIO**)
  - ✓ Todos os betabloqueadores parecem ter benefício na doença isquêmica estável, VISANDO UMA FC DE 55-60 EM REPOUSO, e dando preferência ao METOPROLOL, CARVEDILOL e BISOPROLOL na presença de insuficiência cardíaca.
  - ✓ Cuidado especial deve ser tomado com os portadores de angina de Prinzmetal (vasoespástica) e usuários de cocaína, que podem apresentar vasoconstrição coronariana devido ao bloqueio dos receptores beta-2 coronarianos. Logo, os betabloqueadores são contraindicados nesses casos.
  - ✓ Os antagonistas dos canais de cálcio possuem efeito vasodilatador coronariano e sistêmico. Tanto o diltiazem quanto o verapamil podem substituir o betabloqueador em pacientes com contraindicação, mas também podem ser indicados na angina estável refratária aos betabloqueadores (terapia combinada). A nifedipina de ação curta deve ser evitada no paciente coronariopata, pois produz taquicardia reflexa.
- **IECA** (se HAS, DM, IC ou DRC)
- **NITRATO** (apenas se sintomas)
  - ✓ O grande efeito é creditado a vasodilatação sistêmica, com redução do retorno venoso e das pressões de enchimento ventricular, reduzindo assim a demanda miocárdica de oxigênio. Usados para alívio dos sintomas.
  - ✓ O nitrato oral regular é uma droga alternativa no controle crônico da angina estável, indicado nos casos refratários aos betabloqueadores, como alternativa aos antagonistas do cálcio. Alguns pacientes necessitarão da terapia tripla com nitrato + betabloqueador + antagonista do cálcio.
  - ✓ As drogas mais usadas são o DINITRADO DE ISOSSORBIDA (Isordil) e o MONITRATO DE ISOSSORBIDA (Monocordil). A grande diferença é a biodisponibilidade: o mononitrato já é ingerido como droga ativa, enquanto o dinitrato precisa ser metabolizado a mononitrato pelo fígado, tendo biodisponibilidade variável.
  - ✓ Um dado interessante sobre esta classe é a TOLERÂNCIA (TAQUIFILAXIA) que se desenvolve com o uso rotineiro. É aconselhável que o paciente permaneça 12 HORAS DIÁRIAS SEM TOMAR A DROGA, para que sejam restauradas as reservadas de glutation celular, principal fonte de sulfidrilas – radicais usados pelos nitratos para sua ação. Assim, a posologia deve ser feita de 6/6 horas, mas OMITINDO A DOSE NOTURNA, num total de 3 DOSES DIÁRIAS: 8h, 14h e 20h.
  - ✓ Os principais efeitos adversos decorrem da vasodilatação: HIPOTENSÃO ARTERIAL (principalmente pela venodilatação, com redução do retorno venoso e do débito cardíaco), cefaleia, rubor facial e bradicardia. Outra que deve ser lembrada é o uso de sildenafil (e outros inibidores da fosfodiesterase-5).

Terapia Anti-Trombótica

- **AAS** (ou clopidogrel)
  - ✓ Todo portador de coronariopatia deve receber AAS 75-162mg/dia, salvo contraindicações. Reduz a chance de IAM em 35%. Os que não puderem, devem receber clopidogrel 75mg/dia, um medicamento da classe das tienopiridinas, que atua pelo antagonismo do ADP, inibindo o receptor P2Y12 (diferente do AAS, que é um inibidor da COX. Em subgrupos de pacientes de risco mais elevado, a combinação dos dois pode ser utilizada.
  - ✓ Obs: **TICLODIPINA** → não é mais indicada pela maioria dos especialistas, pois, além de menos eficaz, tem mais efeitos adversos que o clopidogrel, destacando-se a neutropenia.
  - ✓ Obs: **PRASUGREL e TICAGRELOR** → possuem validação somente para síndrome coronariana AGUDA! Não tem validação nos casos de doença coronariana estável.
- **ESTATINA** (independente do LDL)
  - ✓ Devemos prescrever a sinvastatina durante a noite, pois é o período de maior atividade da HMG-COA-redutase. A atorvastatina/rosuvastatina, por sua vez, são feitas pela manhã, pois agem durante o dia todo. Lembrando que a AHA não estabelece metas de LDL, mas sim de intensidade do tratamento. A Diretriz Brasileira ainda mantém alvos: nos casos de paciente de alto ou muito alto risco, o ideal é manter abaixo de 50-70.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Outras Opções

- **IVABRADINA (PROCORALAN):** reduz FC via inibição de correntes iônicas do nodo sinusal. Não altera PA, contratilidade ou condução intraventricular.
- **TRIMETAZIDINA (VASTAREL):** redução de ácidos graxos
- **RANOLAZINA**: inibidor da corrente de influxo tardio de sódio, o que melhora a função miocárdica. Vantagem: altera minimamente PA e FC. Indicado nos casos de angina crônica e pode ser usada em combinação com os demais antianginosos, devendo ser utilizado com mais cautela com diltiazem ou verapamil. Pode prolongar QT.
- **NICORANDIL:** é um éster de nicotinamida que apresenta duplo mecanismo de ação – ativador do canal de potássio e efeito nitrato com vasodilatação arterial e venosa. Ambos aumentam o fluxo coronariano, com redução da pré e pós-carga e do dano oxidativo.

"São opções que você pode utilizar caso o paciente não queira ir pro CAT mesmo com o uso do quinteto medicamentoso: betabloqueadores, IECA, nitrato, AAS e estatina."

Métodos Alternativos para Angina Refratária

- **Contrapulsão Externa Facilitada (EECP):** insuflação programada de manguitos em torno da pernas para aumentar o RV e o enchimento ventricular na diástole.
- **Estimulação da medula espinhal:** por neuroestimulação de C7-T1/T2.
- **Revascularização transmiocárdica:** cria canais transmurais no miocárdico com ablação a laser.

Então... Se paciente refratário: CAT!

CAT

Cirurgia ou Angioplastia?

"Quanto mais grave uma lesão, maior é o benefício da cirurgia. E o que é lesão grave?"

A cirurgia é preferência quando...

- Localização: **TRONCO CE, DA PROXIMAL, TRIVASCULAR**
- **DIABÉTICOS** ("vasos doentes e maior risco de complicar")
- **DISFUNÇÃO DE VE**

PRINCIPAIS:

> Lesão não protegida (sem enxerto distal patente) de **tronco da CE** com obstrução ≥ 50% ou na situação de tronco equivalente (DA e CX no óstio, ou antes da saída de ramos importantes);

> Lesão **trivascular** (com ou sem envolvimento da DA proximal) ou lesão na DA proximal + outro ramo coronariano principal com obstrução ≥ 70%;

SECUNDÁRIOS:

> Lesão bivascular com isquemia miocárdica extensa ou grave pelos critérios de alto risco na estratificação;

> Lesão multivascular ou na DA proximal com obstrução ≥ 70% e disfunção ventricular com FE 35-50%, na presença de viabilidade miocárdica;

> Anatomia muito desfavorável para angioplastia (ex: oclusão coronariana crônica, há mais de 3 meses);

> Lesões multivasculares em diabéticos.

- Como regra geral: **QUANTO MAIS ACOMETER DA PROXIMAL E TRONCO E QUANTO MAIOR FOR A DISFUNÇÃO DE VE, MAIOR SERÁ A PREFERÊNCIA PELA CIRURGIA**! E podemos acrescentar: **ESPECIALMENTE EM DIABÉTICOS!**
- Sendo assim, a escolha pela angioplastia se faz principalmente em situações menos complexas, como nas lesões uni ou bivasculares, principalmente em não diabéticos e que não envolvam a DA proximal.
- É claro que nem sempre as situações são tão definitivas assim. Em casos duvidosos podemos utilizar o **SYNTAX ESCORE**, um método semiquantitativo baseado nos achados do CAT (complexidade da lesão, localização e número de lesões). Até porque, por exemplo, a angioplastia pode ser uma opção nas lesões triarteriais com baixo escore pelo **SYNTAX (0-22).**
- Também existe o SYNTAX II, mais refinado, que adiciona variáveis clínicas como idade, creatinina, FE, arteriopatia periférica, gênero e presença de DPOC.

Complicações

- **DURANTE o procedimento: OCLUSÃO AGUDA**. Hoje esta é uma complicação que ocorre em menos de 1% dos casos, graças ao uso de stents e de antiplaquetários e heparina venosa periprocedimento.
- **APÓS o procedimento: OCLUSÃO SUBAGUDA-TROMBOSE** (até 30 dias) e **TARDIA-REESTENOSE** (4-8 meses). Aqui o uso de stents e da terapia antiplaquetária também foram decisivos. O índice de trombose subaguda da coronária caiu a menos de 1%, enquanto a reestenose está abaixo de 30% ou mesmo 10%, se utilizado o stent farmacológico.

QUAL CUIDADO A SER ESTABELECIDO APÓS A ANGIOPLASTIA?

- Os pacientes **SUBMETIDOS A COLOCAÇÃO DE STENT** devem receber **AAS AD ETERNUM + CLOPIDOGREL POR 6 MESES-1ANO,** podendo se estender caso o paciente apresente risco mais baixo de sangramento.

2. SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Síndrome Coronariana Aguda

Classificação:

→ Suboclusão:

- Angina instável
- IAM subendocárdico (sem supra de ST)

Como diferenciar? Através do marcador de necrose! **A troponina está elevada no infarto subendocárdico!**

→ Oclusão total:

- IAM transmural

Como diferenciar do IAM subendocárdico? Aqui existe supra de ST!

Abordagem:

ECG:

- Realizar e interpretar em **10 MINUTOS!**

- Pode ser apresentar normal, com alterações prévias ou revelar anormalidades de isquemia aguda espontânea, eventualmente de caráter flutuante. São elas:
  - ✓ Onda T simétrica e apiculada, com segmento ST retificado;
  - ✓ Inversão de onda T;
  - ✓ Pseudonormalização da onda T (normalização de uma onda T previamente invertida);
  - ✓ Infra de ST
- A regra é: qualquer alteração dinâmica (nova ou presumivelmente nova) da onda T do segmento ST significa isquemia miocárdica espontânea, até que se prove o contrário.

Marcador de necrose miocárdica:

- **TROPONINA** nos momentos 0 e 3 horas (mudança atual)

"Em alguns protocolos existe a possibilidade de fazermos em 0 e 1 hora."

- Não precisa mais pedir CK-MB (mudança atual). Só pede se não houver troponina!

Terapia Padrão ("MONABICHA")

Terapia Anti-Isquêmica

- **BETABLOQUEADOR** (preferência por via ORAL)
- **IECA** (depois de estabilizar o paciente)
- **MORFINA** (apenas se dor refratária ao nitrato)
- **OXIGÊNIO** (apenas se saturação baixa)
- **NITRATO** (oral ou venoso [nitroglicerina])

Terapia Anti-Trombótica

- **AAS + CLOPIDOGREL** (entretanto, a preferência é pelo TICAGRELOR)
- **ESTATINA** (atorvastatina)
- **HEPARINA** logo após a admissão por 2-5 dias (estratégia conservadora) ou até a realização de angioplastia ou até 6-8h antes da cirurgia.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quais as drogas que mudam mortalidade? "ABC"

- **A**AS, atorvastatina
- **B**etabloqueador
- **C**aptopril, clopidogrel, clexane

Considerações

Antiplaquetários

- Todos os pacientes com SCA devem receber **AAS** (mastigar e engolir) **160-325mg**, um antiplaquetário inibidor da produção de tromboxano A2. Associado ao AAS, devemos incluir um antagonista do ADP (inibidores do receptor P2Y12 – **CLOPIDOGREL, PRASUGREL ou TICAGRELOR**).
- O **CLOPIDOGREL** foi o primeiro a ser validado a partir dos dados do estudo CURE e, como detalhe, deve ter a **DOSE DE ATAQUE DOBRADA (600mg) EM PACIENTES QUE SERÃO SUBMETIDOS A CORONARIOGRAFIA.** Em caso de estratégia conservadora, a dose de ataque se mantém em 300mg.
- Com relação ao **PRASUGREL**, trata-se de uma tienopiridina, como o clopidogrel, só que com início de ação mais rápido e com efeito antiplaquetário mais potente. O problema é que **AUMENTA O RISCO DE SANGRAMENTO**. Assim, a medicação não deve ser utilizada em pacientes com sangramento patológico ativo ou história prévia de AVEi ou TIA, especialmente naqueles com mais de 75 anos ou peso < 60kg. Os benefícios demonstrados foram apenas com a **ANATOMIA CONHECIDA – DURANTE OU APÓS CORONARIOGRAFIA.** Por isso não é uma medicação usualmente prescrita na unidade de emergência. Se usado, deve ser suspenso 7 dias antse de uma cirurgia (as outras duas drogas do grupo são suspensas 5 dias antes).
- O **TICAGRELOR** faz parte de uma classe mais recente deste grupo – ciclopentil-triazolo-pirimidinas – também mais potente que o clopidogrel, que não precisa ser metabolizado (o clopidogrel é uma pró-droga e esta já é uma forma ativa) e com a vantagem de exercer uma inibição reversível do receptor P2Y12.

> "Um questionamento que se faz é sobre o melhor momento de iniciar esta classe de drogas: antes da arteriografia (precoce) ou após a avaliação angiográfica com reconhecimento anatômico (tardio). Isso porque sempre paira a dúvida: e se, após o CAT, definirmos que o tratamento é cirúrgico (ex: lesão de TCE)? Não haveria o risco de sangrar e a cirurgia ter que se adiada por alguns dias? Sim, mas, de qualquer forma, diante dos benefícios apresentados nos ensaios clínicos, recomenda-se administrar um inibidor P2Y12 precocemente, com a ressalva de evitar o prasugrel justamente pelo maior risco de sangramento."

- Os **INIBIDORSE DA GPIIBIIIA** são drogas de valor limitado no pronto-socorro e praticamente são restritas aos centros de hemodinâmica.

Anticoagulantes

- A **ANTICOAGULAÇÃO** deve ser iniciada logo após a admissão junto com a terapia antiplaquetária e é utilizada **NORMALMENTE POR 2-5 DIAS (TERAPIA CONSERVADORA) ou ATÉ REALIZAÇÃO DE ANGIOPLASTIA ou 6-8 HORAS ANTES DA CIRURGIA.** As opções principais são **enoxaparina, fondaparinux** e **HNF** – a **bilivarudina** é mais uma alternativa, porém pouco disponível no nosso meio.
- Os **NITRATOS** são excelentes anti-anginosos, sendo indicados apenas nos pacientes que estão com angina no momento do atendimento, crise hipertensiva ou sinais ou sintomas de IC. A utilização se dá pela via **SUBLINGUAL, A CADA 5 MINUTOS, por 3 VEZES.** Se refratário, **INICIAR NITROGLICERINA IV.** Lembrar que não pode nos casos do uso de sildenafil nas últimas 24-48 horas.

E após a alta?

- Geralmente **TIRAMOS A ANTICOAGULAÇÃO** e a maioria dos pacientes fará uso do **QUINTETO FARMACOLÓGICO: AAS, antagonista do ADP (POR PELO MENOS 1 ANO), betabloqueador, estatina e IECA.**

Pegadinhas de prova...

- **Uso de sildenafil nas últimas 24h:** não fazer nitrato
- **Intoxicação por cocaína:** não fazer betabloqueador

"Ocorre crise adrenérgica e você bloquear receptor beta vai tudo para o alfa, gerando vasoconstrição ainda mais intensa!"

- **IAM de VD:** não fazer morfina, nitrato ou betabloqueador*

(*) Se não houver hipotensão ou bradicardia, pode considerar o uso. É uma contraindicação relativa.

Terapia Específica

Síndrome Coronariana Aguda Sem Supra de ST

Estratificação de Risco

Risco de evento cardiovascular (IAM/óbito) nos próximos 30 dias!

Alto risco?

→ **Não: conduta CONSERVADORA**

- Otimizar medicação e avaliar evolução (dor/ECG/marcadores)
- Teste pré-alta: cintilografia ou ECO, se possível, para estratificar melhor o paciente.

→ **Sim: conduta INVASIVA**

- Internar na Unidade Coronariana
- Cateterismo cardíaco (realizar em até 2-72 horas)

"Quanto mais grave, procurar fazer o mais perto de 2h possível!"

Risco	Fatores	Conduta
MUITO ALTO	- Angina refratária recorrente ou em repouso - Instabilidade hemodinâmica ou sinais de IC aguda - TV sustentada ou FV	**CAT IMEDIATAMENTE** (até 2 horas)
ALTO	- GRACE > 140 - Alteração de troponina - Alterações ST e T	**CAT PRECOCE** (até 24 horas)
MODERADO	- TIMI* ≥ 2 - DM, IRC, FE < 40% - Revascularização prévia	**"INVASIVA RETARDADA"** (CAT até 72 horas)

TIMI RISK

1: Infra de ST
2: anginas em **2**h horas
3: mais de **3** fatores de risco
4: **quatro**ponina
5: **5**0% de obstrução
6: **6**5 anos
7: **7** dias prévios (usou AAS)

QUADRO 2.3 Escores de risco TIMI para síndromes coronarianas agudas sem supradesnível do segmento ST

SCA sem supradesnível ST	Pontuação
Idade ≥ 65 anos	1
≥ 3 fatores de risco para doença arterial coronariana	1
Obstrução coronária prévia ≥ 50%	1
Alteração do segmento ST ≥ 0,5 mm	1
Angina grave (≥ 2 episódios angina nas últimas 24 horas)	1
Uso de aspirina nos últimos 7 dias	1
Marcadores de dano miocárdico elevados	1
Total	7

RISCO ESTIMADO DE MORTE, IAM OU ANGINA REQUERENDO REVASCULARIZAÇÃO NOS PRÓXIMOS 14 DIAS (TIMI RISK):

0-2 pontos = SCA de baixo risco (4,7%-8,3%)
3-4 pontos = SCA de risco intermediário (13,2%-19,9%)
5-7 pontos = SCA de alto risco (26,2%-40,9%)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

GRACE

O modelo de risco GRACE prediz o risco de morte ou de IAM não fatal durante a internação hospitalar e após a alta (6 meses, 1 e 3 anos). Ele é mais complexo que o TIMI e reconhecido por diversas unidades como o preferencial para estratificação. Inclui a avaliação de **8 critérios: idade, Killip** (veremos adiante), PA **SISTÓLICA, DESVIO DO ST, PCR NA APRESENTAÇÃO, CREATININA, AUMENTO DE MARCADORE DE NECROSE E FREQUÊNCIA CARDÍACA.** Na prática, sua utilização se dá com o uso de calculadoras eletrônicas em sites ou smartphones.

Adendo – Escore HEART

BAIXO RISCO = ≤ 3 PONTOS

Tabela 1.5 – Escore HEART

Fator	*Características*	*Pontos*
História*	Altamente suspeita de SCA (apenas componentes de dor típica) Moderadamente suspeita de SCA (com componentes de dor típica e outros de atípica) Baixa suspeita de SCA (apenas componentes de dor atípica)	2 1 0
ECG	Depressão segmento ST Alteração de repolarização inespecífica** Normal	2 1 0
Idade	≥ 65 anos 45-64 anos < 45 anos	2 1 0
Fatores de risco***	≥ 3 fatores de risco ou história de aterosclerose 1 ou 2 fatores de risco Nenhum fator de risco	2 1 0
Troponina (inicial)	≥ 3× o limite da normalidade 1-3× o limite da normalidade Dentro do limite da normalidade	2 1 0

Outros Marcadores

- Apesar de não haver uma recomendação formal pelas diretrizes, outros marcadores laboratoriais mais modernos são citados e também poderiam ser utilizados, acrescentando ou não gravidade ao quadro que será abordado. Como exemplo, podemos citar o **PURSUIT**, **PROTEÍNA C REATIVA** (marcador inflamatório), **LIGANTE CD40** (marcador de atividade plaquetária), **COPEPTINA**, **ADRENOMEDULINA**, **BNP** (marcador de disfunção ventricular) e **NT-PRÓ-BNP.**

Vascularização Coronariana

- **Coronária direita:** ventrículo direito, parede posterior (ou dorsal), parede inferior, base do septo ("dominância direita")

"Em 30% dos casos, essas paredes (posterior, inferior e base do septo) são irrigadas pela artéria circunflexa (CX). Quando irrigadas pelo CD, chamamos isso de dominância direita, que é o que ocorre em 70% dos casos."

- **Circunflexa:** parede lateral
- **Descendente anterior:** parede anterior, septo, ápice

Quais as paredes acometidas?

- **Anterior (anterosseptal):** V1-V4 (DA)
- **Lateral alta:** D1, aVL (CX)
- **Lateral baixa:** V5, V6 (CX)
- **Anterior extenso:** V1-V6, D1, aVL (TCE ou DA + CX)
- **Ventrículo direito:** V3R, V4R (CD)
- **Inferior:** D2, D3 e aVF (CD)

Obs: em alguns casos de IAM de parede inferior, a CX é a artéria culpada (pacientes com "dominância esquerda")

- **Dorsal (posterior):** V7, V8 (CD)

ATENÇÃO! Sempre que houver alteração em D2, D3 e aVF, tem que solicitar V3R, V4R, V7 e V8!

O que é imagem em espelho?

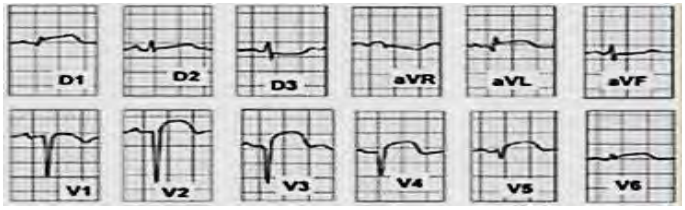
"Se em uma parede tem supra, a derivação em espelho mostra um infra"

→ Paredes que se opõem:

- Parede **dorsal/posterior** e **septal/anterior**
- Parede **lateral alta** e **parede inferior**

"Infra com onda R mais ampla, você tem que desconfiar de imagem em espelho!"

Treinamento...



→ Supra e onda Q na parede anterior e lateral

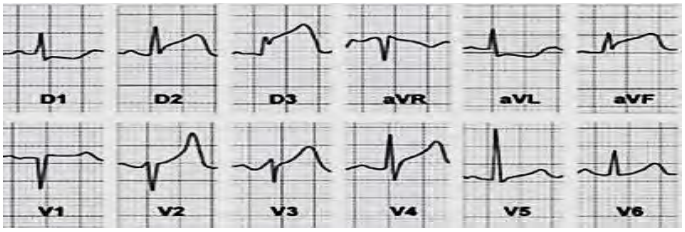
→ Descendente anterior (DA + circunfexa (CX) ou tronco da coronária esquerda (TCE)

"O infra em D3 é imagem em espelho do supra da parede lateral alta!"

→ Supra na parede lateral

→ Circunflexa (CX)

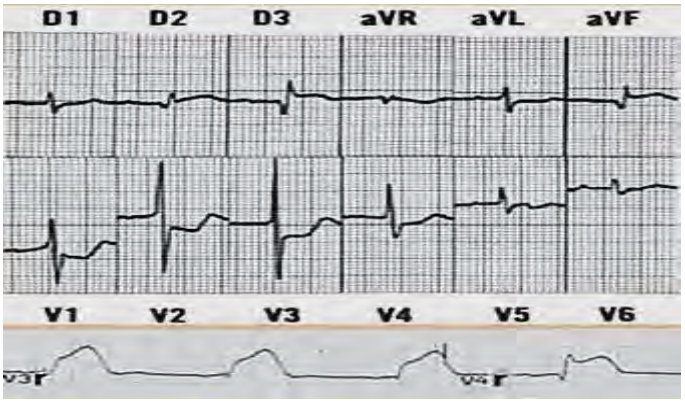
"Por mais que pareça que há um supra em V2, não podemos dizer que há infarto na parede anterior, pois para dizer isso deve haver supra em 2 derivações consecutivas!"



→ Supra na parede inferior

→ Coronária direita (CD)

"O infra em D1 é imagem em espelho do supra da parede inferior! E não se esqueça que nesses casos devemos rodar V3R, V4R, V7 e V8."



→ Supra na parede ínfero-dorsal + VD (V3R/V4R)

→ Coronária direita (CD)

"O infra em D1 e aVL é imagem em espelho do supra da parede inferior e o infra de V1 e V4 pode ser imagem em espelho de supra em parede dorsal! Olha para a onda R ampla! O ventrículo está se contraindo! Se tivesse infarto, a onda R estaria menos ampla!"

Padrões Específicos:

→ SÍNDROME DE WELLENS (lesão grave de DA):

- T invertida, simétrica e profunda
- T bifásica V1-V2 (**PLUS MINUS**)

→ IAM DE TRONCO:

- Supra aVR + infra em 6 ou + derivações

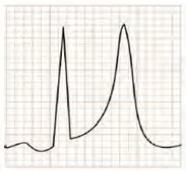
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Detalhes Importantes

Definições do Supra de ST

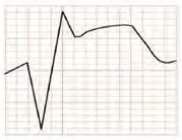
(1) ≥ 1mm (0,1mV), exceto em V2-V3.
(2) Em V2-V3: elevação ST ≥ 2mm (0,2mV) em homens ou ≥ 1,5mm (0,15mV) em mulheres ou ≥ 2,5mm em homens com menos de 40 anos.

Evolução



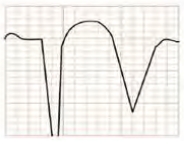
Fase Hiperaguda do IAM

- Ocorre segundos/minutos após a oclusão coronariana.
- Ondas T positivas e pontiagudas que geralmente precedem o surgimento do supradesnivelamento ou acontecem associadas com discreto supra de ST com concavidade para cima.



Fase Aguda do IAM

- Nas primeiras horas da oclusão.
- Supradesnivelamento do segmento ST com convexidade para cima, o surgimento de ondas Q patológicas e redução progressiva da onda R. Pode haver inversão progressiva da onda T.



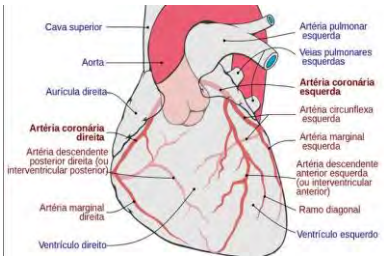
Fase subaguda

- Após 12 h.
- Supradesnivelamento de ST com concavidade para baixo, ondas T invertidas e ondas Q comumente na ausência de ondas R (complexos QS).

Fase crônica (cicatricial)

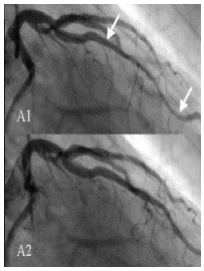
- Após semanas.
- Normalização do segmento ST associada à permanência de ondas Q patológicas. As ondas T podem voltar ao normal ou seguir invertidas.

Vascularização



- A descendente anterior (DA) e a Circunflexa (CX) são ramos do TCE. A DA irriga maior parte do miocárdio do VE (septo e parede anterior), deixando uma pequena porção para a CX (parede lateral) e outra para a CD (parede inferior).

Conceito de "Ponte Vascular"



- Ocasionalmente, **AS CORONÁRIAS PODEM TER SEGMENTOS QUE PASSEM POR BAIXO DO MIOCÁRDIO E NÃO POR SUA SUPERFÍCIE**, formando verdadeiros túneis vasculares. A porção muscular que recobre esse segmento intramiocárdico do vaso coronariano (na maioria das vezes a artéria descendente anterior) é referido como ponte miocárdica.
- **NA MAIOR PARTE DOS CASOS, ESSA ALTERAÇÃO CONGÊNITA É ASSINTOMÁTICA**, mas, em outra parcela de pacientes, pode causar manifestações clínicas isquêmicas me virtude de um estrangulamento vascular durante a sístole com normalização na diástole – comportamento que pode ser enxergado na coronariografia.
- **APENAS PACIENTES SINTOMÁTICOS MERECEM TRATAMENTO**, que pode incluir betabloqueador, ivabradina, bloqueador de canal de cálcio e até mesmo intervenções, como colocação de stent ou miotomia supra-arterial. Curiosamente, os nitratos são contraindicados, uma vez que, ao relaxarem a parede de um vaso envolto por músculo e aumentarem a estimulação simpática reflexa da contratilidade, podem agravar o estrangulamento desse vaso relaxado.

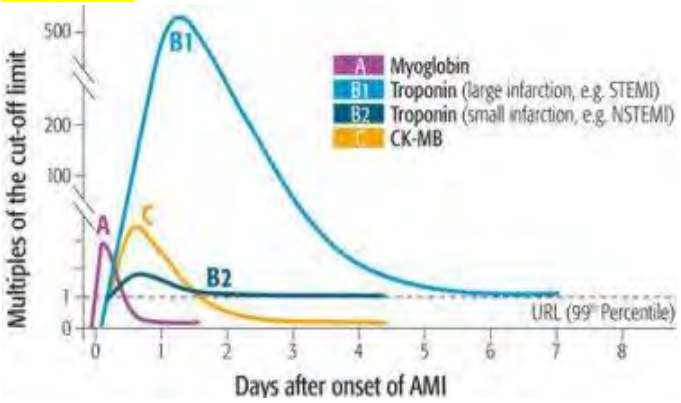
E o Supra de AVR?

- Interessante notar que a derivação AVR costuma ser pouco valorizada nas interpretações de traçados. Entretanto, nos últimos anos, ela ganhou grande importância na síndrome isquêmica, de forma que, em um paciente com SCA, um supra de AVR é associado a **DOENÇA MULTIARTERIAL OU LESÃO DE TRONCO DE CORONÁRIA ESQUERDA**, especialmente se associado a infra de ST em outras derivações.

MINOCA

A MINOCA - do termo, em inglês, Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries - é uma síndrome clínica distinta caracterizada por **IAM**, porém **SEM LESÕES CORONÁRIAS SIGNIFICATIVAS** (obstruções > 50%), sendo responsável por 6-8% dos casos de infarto (mais comumente encontrada em mulheres e pacientes com infarto sem supra de ST). Desta forma, as manifestações clínicas e eletrocardiográficas são idênticas àquelas já vistas para as síndromes coronarianas agudas e o diagnóstico final acaba necessitando de CATE. Suas causas são variáveis podendo ocorrer tanto em vasos epicárdicos como na microcirculação e por diferentes motivos, como trombose, vasoespasmo e dissecção. Seu tratamento é determinado pela etiologia, caso a mesma tenha sido identificada.

Lembrando...



- Hoje em dia só pedimos troponina! **A única situação em que a CKMB pode ser mais útil é no diagnóstico de REINFARTO!** Contudo, atualmente, os ensaios da troponina já são muito melhores e também capazes de fazer esta diferenciação.

Causas de Elevação da Troponina

- IC descompensada, insuficiência renal crônica, choque (incluindo o séptico), anemia, taquiarritmia, AVC, cardiotoxicidade, cardiomiopatia de Takotsubo, miocardite e desfibrilação.
- Detalhe: como a intervenão mecânica na coronária pode ser suficiente para causar elevação de marcadores, utiliza-se um ponto de corte maior no valor de troponina para se considerar infarto: ultrapassar o percentil 99 em 5x (angioplastia) ou 10x (cirurgia). Além disso, nos pacientes que há apresentem valores pré-procedimento elevados e estáveis, é necessário também um aumento > 20%.

Tipos de Infarto

Tipo 1: secundário a evento trombótico agudo de placa aterosclerótica, precipitado por erosão ou ruptura da mesma.

Tipo 2: desbalanço entre oferta e demanda de oxigênio na ausência de complicação aguda da placa aterosclerótica.

Tipo 3: morte súbita por provável origem isquêmica.

Tipo 4: associado a angioplastia coronariana (4a), que pode, de forma específica, ser em decorrência de trombose (4b) ou reestenose (4c).

Tipo 5: relacionado a cirurgia de revascularização miocárdica.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Síndrome Coronariana Aguda Com Supra de ST

Terapia Padrão

- "**MONABICHA"** (com critérios). Veremos mais detalhes adiante!

Terapia de reperfusão imediata se...

-- **SINTOMA COMPATÍVEL COM DOENÇA ISQUÊMICA** (nem todo supra de ST decorre de um IAM: pode ser de bloqueio de ramo, repolarização precoce, etc)

"Aqui não faz sentido estratificar risco! A oclusão total já ocorreu! O que eu tenho que fazer é reperfundir o vaso! O que a gente ainda avalia aqui é o tempo!"

-- **DELTA-T: 12 HORAS** ("tem que reperfundir no 12")

"Mas se depois de 12 horas ainda houver sintomas persistentes de isquemia, ainda pode reperfundir, embora o nível de evidência para dar certo seja menor. **(!!!)**"

-- **SUPRA DE ST EM 2 DERIVAÇÕES CONSECUTIVAS OU BRE NOVO**

Trombolítico ou Angioplastia?

→ **Angioplastia:**

- É A MELHOR OPÇÃO! Você vê o que tá acontecendo!
- Se **MENOS DE 90-120 minutos** ("Partida de futebol + prorrogação → a prorrogação é o tempo máximo que temos para o paciente ser transferido para uma unidade que disponha de hemodinâmica, caso o serviço que você esteja não disponha.")
- **Contraindicação ao trombolítico**
- **CHOQUE CARDIOGÊNICO**
- **DIAGNÓSTICO DUVIDOSO**

→ **Trombolítico:**

- Se **MAIS DE 90-120 MINUTOS**
- Fazer em **ATÉ 30 MINUTOS!**
- Opções: **ESTREPTOQUINASE, tPA, rPA, TNF (!)**

"A preferência é pela tenecteplase! É a droga mais segura e ainda é administrada em dose única, em bolus."

- **Estratégia farmacoinvasiva:** encaminhar para CAT em 3-24h após

Quando não fazer?

- Sangramento ativo ou risco para sangramento de SNC (AVE hemorrágico, AVE isquêmico ou TCE < 3 meses, tumor)

Tabela 5.4.1 – Contraindicação aos fibrinolíticos

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
Qualquer sangramento intracraniano	História de AVC isquêmico > 3 meses ou patologias intracranianas não listadas nas contraindicações
AVC isquêmico nos últimos três meses	Gravidez
Dano ou neoplasia no sistema nervoso central	Uso atual de antagonistas da vitamina K: quanto maior o INR maior o risco de sangramento
Trauma significante na cabeça ou rosto nos últimos três meses	Sangramento interno recente < 2-4 semanas
Sangramento ativo ou diástese hemorrágica (exceto menstruação)	Ressuscitação cardiopulmonar traumática ou prolongada (> 10 min) ou cirurgia < 3 semanas
Qualquer lesão vascular cerebral conhecida (malformação arteriovenosa)	Hipertensão arterial não controlada (pressão arterial sistólica > 180 mmHg ou diastólica > 110 mmHg)
Suspeita de dissecção de aorta	Punções não compressíveis
	História de hipertensão arterial crônica importante e não controlada
	Úlcera péptica ativa
	Exposição prévia a SK (mais de 5 dias) ou reação alérgica prévia

*AVC – acidente vascular cerebral; SK – estreptoquinase. Devem ser vistas como um aconselhamento à decisão clínica e não podem ser consideradas definitivas ou completas. *Adaptado de Goodman[294].*

ATENÇÃO para o sangramento ativo **PATOLÓGICO!** Mulher em período menstrual com sangramento ativo não é sangramento patológico!

Quais os critérios de reperfusão?

- Melhora da dor
- Redução do supra de ST em pelo menos 50%
- Arritmias de reperfusão (ex: RIVA)

E se a reperfusão for inadequada com o trombolítico?

- Encaminhar para hemodinâmica para angioplastia de resgate!

Se optar pela angioplastia... Stent Farmacológico ou Metálico?

Trata-se da reabertura mecânica da coronária recém-ocluída, a tempo de evitar ou reduzir a necrose miocárdica. **A angioplastia é feita SEMPRE COM STENT,** seja ele metálico ou farmacológico. Apesar de o stent farmacológico ser "superior", a dupla agregação plaquetária no primeiro ano que segue deve ser feita com mais rigor; portanto, naqueles com alto risco de sangrar ou impossibilidade de completar este primeiro ano de terapia adequadamente (por exemplo, um paciente com planejamento cirúrgico por razões não cardíacas nos próximos meses), a opção pode ficar pelo stent metálico. Um conceito importante é o de que primariamente a lesão culpada deva ser abordada no quadro agudo, sobretudo diante de um choque cardiogênico (as demais lesões, caso existam, podem ser deixadas para outro momento).

Se optar pelo trombolítico...

- Existem 2 tipos de trombolíticos utilizados no IAM: (1) fibrina-inespecíficos (estreptoquinase) e (2) fibrina-específicos (alteplase, tenecteplase, reteplase). Embora o risco de AVC seja ligeiramente maior com a alteplase do que com a estreptoquinase, na avaliação entre risco-benefício, a utilização de fibrinolíticos com ação fibrina-específico se mostrou preferível. A reteplase, uma das variantes da alteplase, não oferece vantagens e é pouco disponível. A tenecteplase é o único fibrinolítico disponível para o uso em bolus, estando associada a menor taxa de sangramentos não cerebrais e menor necessidade de transfusão sanguínea. Assim, é considerado atualmente o fibrinolítico de escolha no cenário pré-hospitalar. Segue abaixo as drogas disponíveis.

Tabela 5.1.6 – Comparação entre os fibrinolíticos

Agente	Fibrino-específico	Metabolismo	Meia-vida min.	Reação alérgica	Custo
SK	-	Hepático	18-23	Sim	Menor
tPA	++	Hepático	3-8	Não	Maior
TNK-tPA	+++	Hepático	18-20	Não	Maior

**Adaptado de Goodman[294].*

Tabela 5.7.1 – Regime de doses dos fibrinolíticos

Agente	Tratamento	Terapia antitrombótica
SK	1,5 milhões UI em 100 ml de SG5% ou SF 0,9% em 30-60 minutos	HNF ajustada ao peso por 48 horas ou enoxaparina por até 8 dias
tPA	15 mg EV em bolo, seguidos por 0,75 mg/kg em 30 minutos e então 0,50 mg/kg em 60 minutos A dose total não deve exceder 100 mg	HNF ajustada ao peso por 48 horas ou enoxaparina por até 8 dias
TNK-tPA	Bolo único: 30 mg se < 60 kg 35 mg se entre 60 kg e menor que 70 kg 40 mg se entre 70 kg e menor que 80 kg 45 mg se entre 80 kg e menor que 90 kg 50 mg se maior que 90 kg de peso	HNF ajustada ao peso por 48 horas ou enoxaparina por até 8 dias
Aspirina e clopidogrel devem ser dados para todos desde que não haja contraindicação ao seu uso.		

EV – via endovenosa, HBPM – heparina de baixo peso molecular, HNF – heparina não fracionada.

Dentre as complicações durante a infusão, a mais comum é a **HIPOTENSÃO RESPONSIVA A VOLUME**, especialmente com a estreptoquinase (pela ação vasodilatadora), relatada em 10-40% dos casos, geralmente nos primeiros 10 minutos. **Em caso de hipotensão < 90mmHg, a conduta é suspender provisoriamente a infusão, colocar o paciente em Trendelemburg e infundir SF0,9% rápido**, até restauração da PA. Em seguida retornar a infusão do trombolítico, agora com velocidade mais lenta. Em caso de hemorragia, suspender imediatamente e administrar plasma fresco congelado e crioprecipitado.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ATENÇÃO! O uso prévio de estreptoquinase é contraindicação apenas para a própria estreptoquinase (risco de reação anafilática), mas não para os outros trombolíticos. Isso porque, após sua utilização inicial, ocorre a produção de anticorpos que persistem por até 10 anos, o que não ocorre com tPA e TNK-tPA.

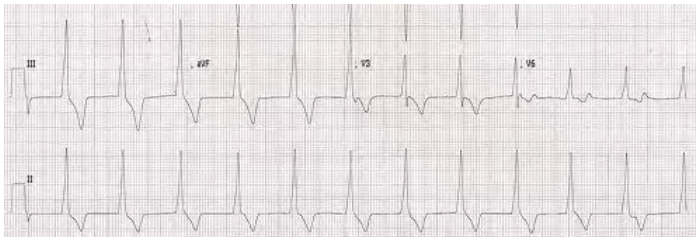
Critérios de Reperfusão

1) Clínico:

- **REDUÇÃO > 50% OU DESAPARECIMENTO ABRUPTO DA DOR** (é o + sensível e específico).

2) ECG:

- **REDUÇÃO PRECOCE DO SUPRA DE ST.**
- **ARRITMIAS DE REPERFUSÃO (**RIVA – ritmo idioventricular idiopático).
- **DESAPARECIMENTO DE BAV OU DE BLOQUEIO DE AMO.**



3) Laboratorial:

- **PICO PRECOCE DOS MARCADORES** (para entender melhor: troponina e CKMB caem antes do tempo).

"Como assim? Troponina e CKMB não tem tempo para atingir o seu pico, que ocorre em 24 horas. Como a reperfusão geralmente é realizada em 90-120 minutos, elas não atingem seu pico e, com a reperfusão, começam a cair antes do tempo".

ATENÇÃO!

Esses são sinais indiretos de reperfusão! O ideal é realizar a coronariografia para todos os pacientes que fizeram fibrinolíticos! A importância de averiguar esses fatores é que pacientes que apresentem piora do quadro (instabilidade) ou sem critérios de reperfusão após 1,5h da infusão dos trombolíticos devem fazer angioplastia de resgate imediata.

DROGAS DE ROTINA NO IAM COM SUPRA DE ST

> **ANTIPLAQUETÁRIOS:**

AAS: dose inicial de 162-325mg e manutenção de 81-325mg/dia (com preferência por 81mg, principalmente se utilizado em conjunto com o ticagrelor).

ANTOGONISTA DO ADP:

Com angioplastia:

- ✓ **CLOPIDOGREL:** ataque de 600mg e manutenção de 75mg/dia;
- ✓ **PRASUGREL:** ataque de 60mg e manutenção de 10mg/dia;
- ✓ **TICAGRELOR:** ataque de 180mg e manutenção de 90mg/dia.

Com fibrinolítico:

- ✓ **CLOPIDOGREL:** se idade < 75 anos, ataque de 300mg; se idade > 75 anos, não fazer ataque - manutenção de 75mg/dia.

INIBIDORES DA GPIIBIIIA (em conjunto com HNF durante angioplastia em casos de coronariografia desfavorável).

continua...

- ✓ **ABCIXIMAB:** 0,25mg/kg IV em bolus, seguido por infusão a 0,125mcg/kg/min (máximo 10mcg/min);
- ✓ **TIROFIBAN:** 25mcg/kg IV em bolus, seguido por infusão a 0,15mcg/kg/min. Caso CrCl < 30ml/minm reduzir infusão em 50%.
- ✓ **EPTIFIBATIDE:** 180mcg/kg IV em bolus, seguido por infusão de 2mcg/kg/min. Administrar um segundo bolus IV de 180mcg/kg 10min após o primeiro bolus. Caso CrCl < 50, reduzir infusão em 50%. Evitar em pacientes em hemodiálise.
- ✓ Não devem ser usados com fibrinolíticos!

> **ANTICOAGULANTES**

Com angioplastia:

HEPARINA NÃO FRACIONADA:

- ✓ **Associada a Inib. GPIIBIIIA:** 50-70U/kg IV em bolus para atingir TCA terapêutico (200-250s).
- ✓ **Não associada a Inib. GPIIBIIIA:** 70-100U/kg IV em bolus para atingir TCA terapêutico (250-300s).

BIVALIRUDINA: 0,75mg/kg IV em bolus, seguido por infusão a 1,75mg/kg/h (com ou sem tratamento prévio de HNF). Bolus adicional de 0,3mg/kg pode ser utilizado. Reduzir a infusão a 1mg/kg/h caso CrCl < 30.

Com fibrinolítico:

HEPARINA NÃO FRACIONADA: bolus IV de 60U/kg (máximo 4.000U) seguido por infusão de 12U/kg/h (máximo de 1.000U), ajustando para manter PTTa 1,5-2,0x tempo de controle (aproximadamente 50-70s).

ENOXAPARINA:

- ✓ **Se idade < 75 anos:** bolus IV de 30mg, seguido após 15min por dose de 1mg/kg SC 12/12h (máximo de 100mg para as primeiras duas doses).
- ✓ **Se idade > 75 anos:** não fazer bolus, apenas dose de 0,75mg/kg SC 12/12h (máximo de 75mg para as primeiras duas doses).
- ✓ **Independente da idade:** se ClCr < 30, fazer 1mg/kg SC a cada 24h.

FONDAPARINUX: dose inicial de 2,5mg IV, seguida por 2,5mg/dia SC no dia seguinte. Contraindicada se CrCl < 30.

> **BETABLOQUEADOR:** metoprolol 25-50mg a cada 6-12h. Carvedilol 6,25mg 12/12h até 25mg. Em caso de IV: metoprolol 5mg a cada 5min até 3 doses, titulando pela FC e PA.

> **IECA:** lisinopril 2,5-5,0mg até 10mg/dia. Captopril 6,25-12,5mg 3x/dia até 50mg 3x/dia. Ramipril 2,5mg 2x/dia até 5mg 2x/dia. Valsartan 20mg 2x/dia até 160mg 2x/dia.

> **ESTATINA:** atorvastatina 80mg/dia.

> **CONSIDERAR:** antagonistas da aldosterona, antagonistas de cálcio, morfina, nitrato e oxigênio. Os AINES são contraindicados.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Considerações

Antiplaquetários

- O **AAS** deve ser dado antes da angioplastia e **MANTIDO POR TEMPO INDEFINIDO.**
- O outro antiplaquetário (**antagonista do ADP**) deve ser fornecido em dose de ataque (exceto quando optado por fibrinolítico em > 75 anos) e **MANTIDO POR 1 ANO**, tanto para stens metálicos quanto os farmacológicos, podendo-se **CONSIDERAR UMA EXTENSÃO DO TEMPO NO CASO DOS FARMACOLÓGICOS.**
- O **PRASUGREL**, embora reduza risco de IAM e trombose de stent, **AUMENTA O RISCO DE HEMORRAGIAS GRAVES**. Assim, **NÃO DEVE SER UTILIZADO EM PACIENTES COM HISTÓRIA DE AVE/AIT**, pois aumenta consideravelmente o risco de sangramento nessas situações.
- O **TICAGRELOR**, mesmo sendo mais potente, **NÃO AUMENTA O RISCO HEMORRÁGICO** – possui uma ligação reversível ao receptor ADP, ao contrário de clopidogrel e prasugrel. Contudo, segundo as recomendações vigentes, **na trombólise farmacológica**, **apenas o clopidogrel deve ser utilizado**. Já na **angioplastia primária**, embora o clopidogrel seja uma opção ainda muito usada em nosso meio, **as outras alternativas são preferenciais pela ação mais rápida e maior potência**.

Então...

- ✓ **TROMBÓLISE** = preferir **CLOPIDOGREL!**
- ✓ **ANGIOPLASTIA** = preferir **TICAGRELOR!**

- Os **inibidores da GPIIBIIIA**, em especial o abciximab, têm sido utilizados mais **DURANTE A ANGIOPLASTIA EM CASOS DE CORONARIOGRAFIA DESFAVORÁVEL** (com alta carga trombótica). Essas drogas **NÃO DEVEM SER USADAS EM CONJUNTO COM OS FIBRINOLÍTICOS**, **NEM DE ROTINA COM O ANTICOAGULANTE BIVALIRUDINA**. Além de intravenoso, o abcximab pode ter administração intracoronariana.

Anticoagulantes

Caso a terapia de reperfusão seja com angioplastia, devem ser utilizados **HNF, ENOXAPARINA OU BIVALIRUDINA**. O uso da HNF em bolus buscando atingir um TCA (tempo de coagulação ativada) entre 200-300s durante a angioplastia primária (conferindo 10min depois e com doses adicionais conforme a necessidade) é a estratégia mais tradicional e testada, sendo por isso também a mais utilizada nas unidades coronarianas. O fondaparinux acaba não sendo utilizado porque foi associado a maior risco de trombose do cateter.

Caso a terapia de reperfusão seja com o uso de trombolíticos, podem ser utilizados 3 anticoagulantes: **HNF, ENOXAPARINA E FONDAPARINUX**. Eles devem ser utilizados após a infusão dos trombolíticos por um tempo mínimo de 48h e preferencialmente durante toda a internação (até 8 dias ou até que um procedimento de revascularização seja realizado). A enoxaparina é a escolha quando o período for superior a 48h.

Betabloqueadores

- **Formulações ORAIS devem ser iniciadas dentro das primeiras 24 horas**, desde que não tenham **contraindicações: sinais de IC ou evidência de baixo débito cardíaco, risco elevado de desenvolver choque cardiogênico (idade < 70 anos, PA < 120 mmHg, FC > 110bpm na apresentação, tempo aumentado do início dos sintomas), intervalo PR > 240ms, BAV 2º e 3º graus, asma ativa ou doença reativa das vias aéreas.**
- Em pacientes com HAS refratária ou isquemia persistente, utiliza-se a formulação IV.
- Atualmente, passou a ser rediscutida a necessidade de manutenção do betabloqueador após a alta. Contudo, **A ROTINA AINDA É MANTÊ-LO DESDE QUE SEJA BEM TOLERADO, PRINCIPALMENTE PARA AQUELES COM FE < 40%.**

IECA/BRA

- Pode ser administrado de rotina nas **PRIMEIRAS 24 HORAS** para todos os pacientes, especialmente naqueles que tenham **localização anterior, IC ou FE ≤ 40%.** Como sabemos, o cuidado máximo deve ser com a hipotensão, insuficiência renal e hipercalemia.

Estatinas

- Devem ser utilizadas em altas doses, **INDEPENDENTE DE NÍVEL DE LDL**, com preferência para a **ATORVASTATINA** (droga de escolha).

Antagonistas da Aldosterona

- Espironolactona/Eplerenona devem ser utilizadas **NAQUELES QUE JÁ ESTIVEREM USANDO BETABLOQUEADOR E IECA, DESDE QUE TENHAM FE ≤ 40% E IC SINTOMÁTICA OU DIABETES.**

Nitratos

Os nitratos, embora melhorem os sintomas como vasodilatadores, não são capazes de reduzir o dano isquêmico, a menos que haja vasoespasmo associado. Assim, estão indicados nos quadros de dor persistente ou na presença de hipertensão ou IC. Não devem ser administrados a pacientes hipotensos (PAs < 90), bradi ou taquicardias significativas, infarto de VD ou uso de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 nas últimas 24-48h. Dinidrato de isossorbida (isordil) 5mg SL costuma ser a droga inicial, podendo repetir até 3x, com intervalo de 5-10min. A nitroglicerina venosa (tridil), com dose inicial de 10mcg/kg/min e posterior titulação da dose, fica reservada aos pacientes que não responderam às 3 doses do nitrato SL, que estão gravemente hipertensos ou com congestão pulmonar.

Morfina

Para o uso de analgésicos em pacientes refratários aos nitratos e aos betabloqueadores, a morfina é a droga normalmente utilizada, especialmente naqueles que complicam com edema agudo de pulmão. Ela reduz o trabalho respiratório, ansiedade e congestão pulmonar, mas devido ao efeito vasodilatador, deve ser evitada no infarto de VD. A dose inicial é de 4-8mg IV, com doses menores (2-4mg) em idosos, podendo repetir a cada 5-15 minutos até o alívio da dor ou aparecimento de efeitos adversos (vômito, hipotensão, depressão respiratória, etc). Cabe ressaltar que estudos não randomizados têm associado o uso da medicação à maior mortalidade e à chance de efeitos adversos. Ela poderia inclusive reduzir a absorção intestinal dos antiplaquetários, não devendo assim ser administrada de rotina: atualmente, a morfina deve ser reservada apenas para casos de níveis realmente inaceitáveis de dor.

Então...

Morfina (apenas se dor inaceitável)
Oxigênio (apenas se hipoxemia)
Nitrato (se não tiver contraindicação)
AAS
Betabloqueador (se não tiver contraindicação)
IECA (IAM anterior/FE <40/nefropata)
Clopidogrel
Heparina (Enoxa 8 dias ou durante internação)
Atorvastatina (assim que estável)

ATENÇÃO!

Homem de 55 anos é atendido de urgência com quadro de dor precordial típica, supradesnivelamento do ST em região anterior e elevação enzimática, recebendo o diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Cateterismo de urgência revelou oclusão total proximal da descendente anterior, sendo colocado um stent farmacológico na referida artéria, tendo o paciente permanecido no hospital por 8 dias. Qual medicação é DESNECESSÁRIA durante os 8 dias da sua permanência hospitalar?

a) AAS 100 mg/dia.

b) Clopidogrel 75 mg/dia.

c) Clexane 60 mg de 12/12h.

d) Atenolol 100 mg/dia.

A **anticoagulação** é feita durante a angioplastia, mas **NÃO É OBRIGATÓRIA A SUA MANUTENÇÃO PÓS-PROCEDIMENTO!**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Prognóstico Intra-Hospitalar

- A classificação de **KILLIP** é baseada nos sinais clínicos de insuficiência ventricular esquerda (IVE) que, por sua vez, depende do tamanho do infarto e da reserva miocárdica prévia. É ainda hoje o principal determinante da mortalidade intra-hospitalar do IAM.

Killip I	Sem dispnéia, B3 ou estertoração Pulmonar.	**Mortalidade = 6%**
Killip II	Dispnéia e estertoração pulmonar nos 1/3 inferiores ou B3	**Mortalidade= 17%**
Killip III	Edema Agudo de Pulmão	**Mortalidade= 38%**
Killip IV	Choque cardiogênico (PA sis.<80mmHg sem resposta a volume)	**Mortalidade= 81%**

Condutas Pós-IAM com Supra de ST

- Felizmente, uma boa parte dos que sobrevivem às primeiras 24-48 horas da isquemia é capaz de evoluir bem. A ideia, quando tudo ocorre normalmente, é a de que no 3º dia o paciente assintomático deva ser estimulado a caminhar e já possa tomar banho sozinho. Entretanto, este paciente deve sempre ser submetido a uma **ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO FINAL** antes da alta hospitalar. Ela é pautada na prevenção de 3 complicações principais: isquemia residual, disfunção ventricular e arritmias.

Avaliação da Isquemia Residual

- Testes não invasivos de estratificação devem ser realizados por todos aqueles com IAM com supra de ST que não foram revascularizados ou passaram por uma revascularização parcial. Entre os mais tradicionais, temos o **TESTE ERGOMÉTRICO COM BAIXA CARGA**, desde, claro, que o paciente não tenha sintomas anginosos ou de IC e que apresente ECG de base estabilizado há 48-72 horas. **O encontro de angina ou sinais de isquemia miocárdica com baixa carga no TE indica coronariografia e revascularização miocárdica o quanto antes.**
- Os testes também podem ser úteis para avaliar o significado clínico de uma estenose coronariana que tenha sido encontrada no CAT, mas que não foi a culpada pelo infarto e que, por isso, também não foi recanalizada em um primeiro momento. Nesse caso, como o risco é menor, o exame é adiado por 3-6 semanas para maior segurança.

Avaliação da Função Sistólica do VE

- Todo paciente com IAM com supra de ST deverá ser submetido a um **ECOCARDIOGRAMA** antes da alta. Uma FE < 40% classifica o paciente **com ALTO RISCO PARA NOVO EVENTO CORONARIANO OU ÓBITO** → esses pacientes devem ser submetidos a uma **CORONARIOGRAFIA PRÉ-ALTA.** Na presença de coronariopatia revascularizável, a revascularização deve ser considerada.
- A realização de exames de imagem (**CINTILO OU ECO DE ESTRESSE**) é importante para avaliar a viabilidade miocárdica (miocárdio viável x necrose), procurando segmentos isquêmicos ou hibernantes (área acinética ou hipocinética passível de recuperação após revascularização).

Avaliação do Risco Arrítmico (Morte Súbita)

- Pacientes com histórico de **ARRITMIAS VENTRICULARES INSTÁVEIS** (TV com instabilidade hemodinâmica ou FV abortada), **APÓS 48 HORAS DO IAM** (descartando os quadros agudos transitórios) são considerados de alto risco para morte súbita e devem receber o **CARDIODESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL (CDI)** para prevenção secundária.
- Se essa arritmia ocorrer **ANTES DE 48 HORAS** do infarto, é mais provável que isso tenha ocorrido por **GRAU RESIDUAL DE ISQUEMIA** → tem que avaliar **REVASCULARIZAÇÃO!**

Indicações Precisas de CDI

Naqueles apenas com FE ≤ 40% e que não mereçam de imediato o CDI, devem ter a função ventricular reavaliada após 40 dias. Com base nos dados dos estudos MDIT1 e 2 e SCDHeFT, a implantação estaria indicada se:

> **FE ≤ 30% independente dos sintomas** (estudo MADIT 2);
> **FE ≤ 35% com ICC classes II ou III de NYHA** (estudo SCDHeFT);
> **FE ≤ 40%, ECG-Holter apresentando surtos de TV não sustentada e estudo eletrofisiológico com TV sustentada induzível** (estudo MADIT 1).

O que prescrever após a alta? QUINTETO MEDICAMENTOSO: **AAS, INIBIDOR DO RECEPTOR P2Y12 (CLOPIDOGREL), BETABLOQUEADOR, IECA e ESTATINA**. Cabe lembrar que a **ESPIRONOLACTONA** também estaria indicada nos pacientes com disfunção cardíaca sintomática ou diabetes. O retorno ao trabalho costuma ser possível 2 semanas após a alta. O TE pode orientar a reabilitação cardíaca e o retorno ao trabalho e a atividade sexual.

Complicações Pós-IAM

→ Arritmia:

- Regras básicas:
  - ✓ Uma taquiarritmia reentrante com FC > 120 (FA, flutter, taqui-supra, TV sustentada) que se apresenta concomitante à dor da fase hiperaguda do IAM, é considerada INSTÁVEL e deve ser prontamente revertida com CARDIOVERSÃO ELÉTRICA.
  - ✓ Qualquer bradiarritmia que gera hipotensão arterial deve ser imediatamente tratada.
- **FV:** é a **PRINCIPAL CAUSA DE ÓBITO PRÉ-HOSPITALAR!**
- **Extrassístoles ventriculares**: presentes em quase todos os casos na fase hiperaguda (primeiras 24 horas). Não devem ser tratadas, nem as formas de extrassistolia complexa. A lidocaína profilática aumenta a mortalidade e o risco de assistolia.
- **TVNS:** na fase hiperaguda, ocorre em 10-20% dos pacientes e **NÃO HÁ INDICAÇÃO DE TRATAR, A NÃO SER QUE PROVOQUE SINTOMAS**. Na fase tardia (> 48 horas), é marcador de mau prognóstico, conferindo maior risco de morte súbita em médio prazo, quando associada a FE < 40%. Conduta: EEF → se TVNS induzível, indicar CDI (estudo MADIT I).
- **TVMS:** rara, predomina na fase tardia (> 48 horas), com alto risco de morte súbita em médio prazo (primeiros 6 meses), especialmente se associada a FE < 40%. Conduta: reverter com cardioversão elétrica (100J), antiarrítmico venoso (amiodarona ou procainamida). Após reversão: indicar CDI e manter amiodarona oral.
- **Bradiarritmias:** comuns no **IAM INFERIOR.**
  - ✓ **BAVT + IAM inferior: MP provisório**
  - ✓ **BAVT + IAM anterior: MP definitivo** (necrose septal).
- **Bloqueios fasciculares:** mais comum no **IAM ANTERIOR.**

→ Hemodinâmicas:

- **Choque cardiogênico: LÍDER DAS MORTES INTRA-HOSPITALARES.**
  - ✓ Predomina no **IAM ANTERIOR.**
  - ✓ Tratamento com **REVASCULARIZAÇÃO DE EMERGÊNCIA** com angioplastia ou cirurgia, independente do tempo de aparecimento do infarto, além do suporte hemodinâmico.
  - ✓ Lembrando: a grande droga que melhora contratilidade cardíaca é a dobutamina! Se houver hipotensão, acrescentar noradrenalina! Se refratário a dobutamina e noradrenalina, podemos considerar o uso do balão intra-aórtico.

Classificação de Forrester	Características hemodinâmicas	Mortalidade hospitalar
Grupo I	• PAPO < 18 mmHg, IC > 2,2 l/min/m²	3%
Grupo II	• PAPO > 18 mmHg, IC > 2,2 l/min/m²	9%
Grupo III	• PAPO < 18 mmHg, IC < 2,2 l/min/m²	23%
Grupo IV	• PAPO > 18 mmHg, IC < 2,2 l/min/m²	51%

- **Edema agudo de pulmão:** mortalidade de 20-30%, também mais comum no IAM de parede **ANTERIOR.** Apresentação: dispneia, ortopneia, estertoração pulmonar, cianose, B3. Tratamento: VNI, furosemida, nitroglicerina, dobutamina (PA entre 70-100mmHg).

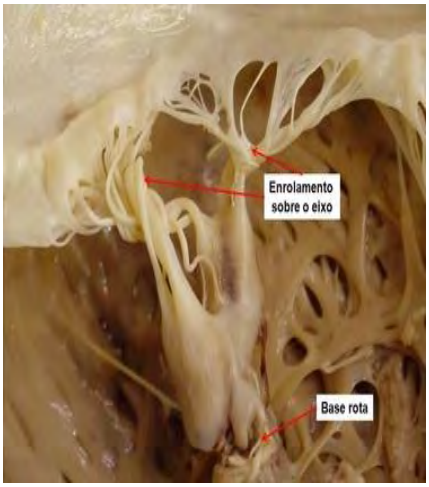
IAM de VD (!!!)

- Apresentação: **HIPOTENSÃO + TURGÊNCIA JUGULAR + SINAL DE KUSSMAUL + HEPATOMEGALIA CONGESTIVA + BRADICARDIA** (variando de sinusal até BAVT).
- Tratamento: **REPOSIÇÃO VOLÊMICA** (1-2L). **Se não responder: DOBUTAMINA.**
- **EVITAR MORFINA, NITRATO, DIURÉTICO E BETABLOQUEADOR**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **Mecânicas:**

Rotura de Músculo Papilar (incidência = 1%)



- Gera **INSUFICIÊNCIA MITRAL AGUDA** grave. Clínica de IVE!
- Apresentação: EAP e/ou choque cardiogênico, **SOPRO SISTÓLICO INTENSO** (com frêmito palpável) no foco mitral e irradiando para BEE, região axilar e dorso.
- É mais comum no IAM de parede **INFERIOR.**
- Diagnóstico: ECO ou monitorização hemodinâmica (Swan-Ganz)
- Tratamento: sempre **CIRÚRGICO.**

Rotura do Septo Interventricular (incidência 0,3%)

- Gera uma **COMUNICAÇÃO INTERVENTRICULAR**, com shunt esquerda-direita. O sangue shuntado passa do VE para o VD, sendo então bombeado para os pulmões e retornando ao VE. Resultado: sobrecarga de volume do VD e do VE = falência sistólica biventricular.
- Apresentação: EAP e/ou choque cardiogênico. Também surge **SOPRO HOLOSSISTÓLICO INTENSO** localizado na BEE e irradiando para o restante do precórdio.
- É mais comum no IAM de parede **ANTERIOR.**
- Diagnóstico: ECO ou monitorização hemodinâmica (Swan-Ganz)
- Tratamento: sempre CIRÚRGICO.

Rotura da Parede Livre do Ventrículo (incidência = 0,8%)

- Ocorre subitamente a rotura da parede, geralmente do VE**. O pico é entre o 3º e 5º dia (variação: 1º ao 14º dia).** O paciente costuma evoluir com **MORTE SÚBITA**. A sobrevivência é exceção, sendo possível apenas nos casos de cirurgia cardíaca imediata ou nos raros casos subagudos ou quando o sangue é tamponado por um hematoma trombosado, contido apenas pelo pericárdio, ao que denominamos de **PSEUDOANEURISMA VENTRICULAR.**
- Apresentação: **TAMPONAMENTO CARDÍACO** com a tríade de Beck = **ABAFAMENTO DE BULHAS + CHOQUE + TURGÊNCIA.**
- Diagnóstico: ECO
- Tratamento: cirurgia reparadora de emergência; para o pseudoaneurisma: cirurgia reparadora semieletiva (antes da alta).

Aneurisma Ventricular (incidência = 10%).

- Consequências clínicas: pode ser **ASSINTOMÁTICO** ou resultar em **ICC SISTÓLICA, ANGINA** ou **episódios de TVMS de difícil controle.**
- **RISCO BAIXO DE RUPTURA.**
- Suspeita: **SUPRA DE ST PERSISTENTE POR MAIS DE 2-4 SEMANAS** + **DESLOCAMENTO DO ICTUS** no exame clínico.
- Confirmação: ECO
- Tratamento: **ANEURISMECTOMIA** + revascularização cirúrgica, indicada nos casos de ICC refratária, angina ou TV sustentada.

Ruptura de Estruturas

	Septo Interventricular	Parede livre ventricular	Músculo Papilar
Incidência	0,2 a 0,4%	0,8 a 6%	1%
IAM	ANTERIOR	ANTERIOR	INFERIOR
EXAME	SOPRO HOLOSISTÓLICO GROSSEIRO EM Borda Esternal Esquerda (BEE) com frêmito	TAMPONAMENTO COM CHOQUE	SOPRO SISTÓLICO C/ ou S/ FRÊMITO Irradia para BEE, AXILA e DORSO
SÍNDROME CLÍNICA	IVE	TAMPONAMENTO OU MORTE SÚBITA	IVE
Tratamento	CIRÚRGICO	CIRÚRGICO	CIRÚRGICO

→ **Tromboembólicas:**

- **Trombo mural no VE:** complicação observada em 5-10% dos pacientes, especialmente no IAM de parede ANTERIOR, com acinesia, discinesia ou aneurisma da região apical do VE (este último com incidência de 50%). Diagnóstico com ECO. Sendo assim, o uso de **ANTICOAGULAÇÃO ORAL** poderia ser benéfico, reduzindo o risco de eventos tromboembólicos, mas pesando o risco de sangramento, já que esses pacientes estão usando normalmente a dupla terapia (AAS + clopidogrel), as indicações ficam restritas. São elas:

1. FA de alto risco para tromboembolismo;
2. Prótese mecânica valvar;
3. Tromboembolismo venoso;
4. Estados de hipercoagulabilidade.

Caso seja optado pelo warfarin, **o alvo de INR fica entre 2,0 – 2,5.** Outras situações em que o anticoagulante oral poderia ser utilizado: trombo mural de VE em pacientes assintomáticos e acinesia ou discinesia apical anterior. A duração seria por 3 meses.

→ **Dolorosas:**

- **Angina pós-IAM ou angina pós-infarto precoce ou angina instável pós-infarto**
- Cerca de 20% dos pacientes apresentam entre 48 horas e 2 semanas após o IAM. É sempre de alto risco! Tem que estratificar! Deve ser diferenciada da angina estável pós-infarto, de apresentação mais tardia e prognóstico mais favorável.
- **Reinfarto:** incidiência de 5-10% e maior com a trombólise em relação a angioplastia. Pelo comportamento de alto risco, a melhor conduta é proceder o quanto antes com angioplastia primária.
- **Pericardite pós-IAM (aguda ou síndrome de DRESSLER)**

"A pericardite pode acontecer por contiguidade do processo inflamatório em poucos dias, ou pode surgir semanas depois por mecanismo imune (síndrome de Dressler). Para saber se é angina pós-IAM ou pericardite, devemos avaliar em conjunto os dados clínicos, ECG, marcadores de necrose e ECO"

A pericardite pós-IAM precoce é chamada **PERICARDITE EPISTENOCÁRDICA**, tem INCIDÊNCIA DE 20% e ocorre geralmente dentro das primeiras 2 semanas. O paciente se apresenta com dor torácica ventilatório-dependente (piora quando inspira profundamente) e posição-dependente (alivia quando senta e lança o tronco para frente). É fundamental diferenciar a pericardite da angina pós-IAM e do reinfarto. Achados que corroboram com o diagnóstico: atrito pericárdico, ECG com infra de PR e novo supra de ST, de formato côncavo, presente em diversas derivações, poupando apenas V1 e aVR, sem respeitar as paredes e as "regras eletrocardiográficas" do IAM (ex: na pericardite, o supra de ST pode ser maior em DII do que em DIII e pode aparecer tanto na parede inferior quanto na parede lateral alta). O derrame pericárdico no ecocardiograma pode ou não estar presente. **Tratamento:** AAS 1g oral a cada 4-6 horas +/- colchicina. Evitar AINE e os corticoides, pelo risco de predispor ao remodelamento ventricular (expansão do infarto). Outro tipo de pericardite associada é a **SÍNDROME DE DRESSLER** (incidência < 5%): pericardite pós-IAM tardia, geralmente entre 2-6 semanas pós-infarto, decorrente de uma reação auto-imune contra antígenos pericárdicos; apresenta-se com febre baixa, mialgia, dor pleurítica, leucocitose e aumento do VHS. **Tratamento:** o mesmo da pericardite epistenocárdica; os AINEs e os corticoides podem ser utilizados após 4 semanas do infarto.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Dor Torácica – Diagnóstico Diferencial

Dissecção de Aorta

Conceitos:

- Ruptura da camada íntima gerando uma falsa luz

Quadro Clínico:

→ **Dor torácica intensa e SÚBITA** (dor do IAM = piora progressiva)

- **Aorta ascendente: IAM/insuficiência aórtica/tamponamento cardíaco**

"A dissecção não é somente diagnóstico diferencial de IAM! Também é uma causa! Sempre que houver acometimento de aorta ascendente, o prognóstico é pior!"

- **Arco aórtico: diferença de PA** (subclávia)/**síncope ou AVEi** (carótida)
- **Aorta descendente: hemotórax/isquemia mesentérica/isquemia renal**

→ Dor com **IRRADIAÇÃO INTERESCAPULAR**

→ **Sopro cardíaco diastólico** (insuficiência aórtica) borda esternal média

→ **Diferença de PA entre membros**

Diagnóstico:

→ **Paciente estável hemodinamicamente:**

- **RNM de tórax** (apesar do padrão-ouro ser arteriografia)

→ **Paciente instável**:

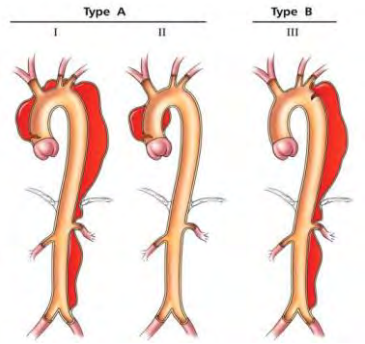
- **ECO transesofágico**

→ **Se RNM ou ECO indisponíveis ou contraindicados:**

- **AngioTC de tórax**

Na radiografia...

- Aumento da topografia do arco aórtico + alargamento do mediastino em casos mais graves



Classificação:

→ **DeBakey:**

- **I:** pega aorta por Inteiro
- **II:** pega só aorta ascendente
- **III:** pega só descendente

→ **Stanford:**

- **A:** pega aorta ascendente
- **B:** não pega aorta ascendente

Tratamento:

→ **Clínico:**

- **Betabloqueador** (esmolol, propranolol, metoprolol) ± **Nitroprussiato**
- **Labetalol** (efeito alfa e betabloqueador)
- **Alvo de PA: PAs 100-110 e FC < 60**

"Tem que ser rigoroso na abordagem! É emergência hipertensiva, mas tem que jogar a PA lá pra baixo mesmo! É exceção!"

→ **Cirúrgico:**

- **Tipo A:** sempre ("aaaaaaah")
- **Tipo B:** casos complicados (ex: dor + isquemia mesentérica)

Pericardite

Tipos:

→ **Aguda**

- É **idiopática**, mas caso eu pesquise, posso encontrar o **vírus coxsackie B**
- Outras causas: pós-IAM, autoimune, piogênica, urêmica...
- É uma dor **CONTÍNUA**, **PLEURÍTICA** ("ventilatória dependente") e **POSTURAL DEPENDENTE** (melhora sentado e piora deitado)
- **ATRITO PERICÁRDICO** (som áspero/em fricção sistólico e diastólico que independe do ciclo cardíaco = "VRUM-VRUM")

"O paciente tem e a gente nem descobre que ele tem."

→ **Subaguda**

- Relação com **hipotireoidismo**
- **Derrame grande e assintomático**
- Não dá dor no peito!
- Tratamento: tratar o hipotireoidismo

→ **Constrictiva**

- Pensar sempre em **tuberculose**
- **Turgência jugular, sinal de Kussmaul, hepatomegalia**

"O coração não consegue relaxar! O paciente faz uma síndrome de restrição diastólica!"

- Não dá dor no peito!
- Tratamento: pericardiectomia

Pericardite Aguda

ECG:

- **SUPRA DE ST DIFUSO** (côncavo = ☺) **obs:** no IAM é convexo = ☹
- **INFRA DE PR** (achado mais específico)
- **Não há onda Q patológica** e costuma **POUPAR V1 e aVR**

RX:

- **CORAÇÃO EM MORINGA:** o derrame precisa ser volumoso para que ocorra a alteração

ECO:

- **DERRAME PERICÁRDICO (!)**

Tratamento:

- **AINE ± COLCHICINA** (para diminuir recorrência)
- **Corticoide** se refratário
- **Se pós-IAM: AAS em dose anti-inflamatária**. Evitar AINEs em geral e corticoide, pois atrapalha o processo cicatricial.

Costocondrite

- **DOR A DIGITOPRESSÃO** da borda esternal com **SINAIS INFLAMATÓRIOS**
- **EPISÓDIOS RECORRENTES**
- Pode ser traumática
- **SÍNDROME DE TIETZE:** forma idiopática/predisposição a doença
- Tratamento: **REPOUSO + GELO LOCAL + AINES**

Espasmo Esofagiano Difuso

- Intensas contrações esofágicas que cursam com **DOR PÓS-PRANDIAL** (pode ser desencadeada por estresse), **DISFAGIA**, que **parece dor coronariana** ("cóliga esofágica") e **melhora com nitrato**. Os testes cardíacos estão normais.
- Diagnóstico: padrão em **saca rolhas** na esofagografia baritada. Padrão-ouro: **ESOFAGOMANOMETRIA** (idealmente com testes provocativos)
- Tratamento: **nitrato, antagonista de cálcio, antidepressivos, sildenafil, botox. Se refratário: ESOFAGOMIOTOMIA LONGITUDINAL**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

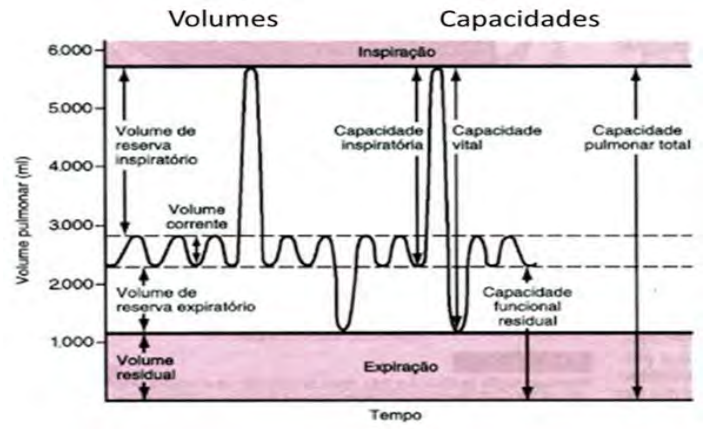
PNEUMOLOGIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR



Repare que, durante a nossa respiração normal (centro), o volume de ar nos nossos pulmões varia muito pouco, compondo o que chamamos de Volume Corrente (VC). Se inspiramos profundamente, até o máximo que conseguimos, acrescentamos ao volume corrente o Volume de Reserva Inspiratória (VRI). Por outro lado, ao expirarmos profundamente, chegamos ao Volume de Reserva Expiratória (VRE). A soma desses 3 volumes (VC, VRI e VRE) corresponde à nossa Capacidade Vital (CV). Por convenção, o termo "capacidade" é usado para compartimentos compostos por 2 ou mais volumes.

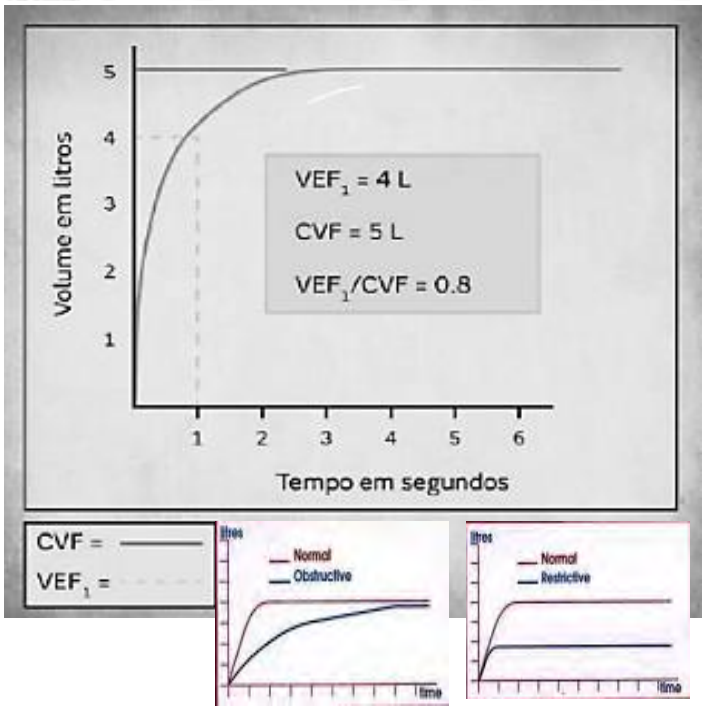
CV = VC + VRI + VRE

Veja também que, mesmo quando expiramos profundamente, não conseguimos expulsar todo o ar presente nos nossos pulmões - o que sobra é o Volume Residual (VR).

Quando somamos a capacidade vital ao volume residual chegamos à Capacidade Pulmonar Total (CPT) que, em outras palavras, corresponderia a todo o ar que cabe nos nossos pulmões.

CPT = CV + VR

Temos ainda a Capacidade Residual Funcional (CRF), que corresponde ao volume de ar que resta nos pulmões após uma expiração normal e corresponde à soma do Volume Residual (VR) com o Volume de Reserva Expiratória (VRE). Estes parâmetros são todos considerados volumes estáticos ou absolutos, que consistem em compartimentos pulmonares. Os obtidos durante a espirometria, decorrentes de manobras expiratórias forçadas, são considerados volumes dinâmicos.



Só para entender...

ESPIROMETRIA FORÇADA

- VEF1: volume expiratório forçado no primeiro segundo
- CVF: capacidade vital forçada (é o quanto de ar o doente coloca pra fora na expiração forçada)

	VEF1	CVF	VEF1/CVF	VOL. RESIDUAL
OBSTRUTIVO	↓↓	↓	↓	↑
RESTRITIVO	↓	↓	**Variável, mas geralmente NORMAL**	↓

"Numa restrição, o pulmão está duro! Há dificuldade para encher o pulmão, mas não há dificuldade de esvaziar esse pulmão (não há obstrução à saída). Mas, como entra pouco ar, também sai pouco ar (apesar de não haver problema na expiração)! É por isso que o Tiffeneau fica normal, pois isso se torna proporcional! Aqui, o volume residual CAI! Entrou pouco, mas esse pouco que entrou, sai."

> **DISTÚRBIO MISTO OU COMBINADO:** padrão que pode estar relacionado à doença única (ex: sarcoidose) ou à associação de doenças (ex: sequela de tuberculose e DPOC). A espirometria mostra relação VEF1/CVF < 70% e uma CVF bastante reduzida. O ponto mais importante é diferenciar este distúrbio de um obstrutivo com CVF baixo. Neste caso, devemos analisar a diferença entre o percentual de valor previsto de CVF e o percentual de valor previsto de VEF1. Se esta diferença for:
> **Até 12%:** considera-se distúrbio obstrutivo com provável associação a um distúrbio restritivo (distúrbio misto);
> **13-25%:** considera-se distúrbio obstrutivo com CVF reduzida;
> **> 25%:** considera-se distúrbio obstrutivo com diminuição da CVF, por provável hiperinsuflação.

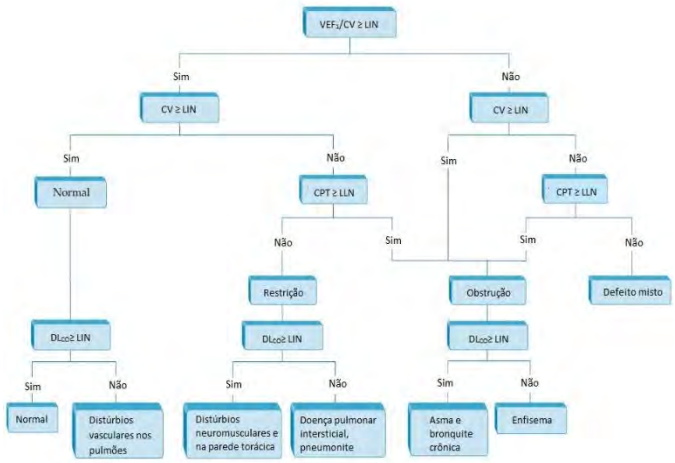
- **Se VEF1/CVF (Tiffenau) < 70%: OBSTRUTIVA!**
- **Sempre que encontrar uma doença obstrutiva, realizar a PROVA BRONCODILATADORA!**
  -- **Positiva: VEF1 ≥ 200ml** (↑em valor absoluto) **E ≥ 12%** (↑em valor percentual)
  -- Asma: reverte! Prova broncodilatadora positiva!
  -- DPOC: não reverte! Prova broncodilatadora negativa!

Então...

- **DOENÇAS OBSTRUTIVAS: asma** e **DPOC**
- **DOENÇAS RESTRITIVAS: pneumopatias intersticiais difusas**. Também pode ocorrer em gestantes, obesos, afecções da parede torácica e situações em que o parênquima pulmonar é deslocado (ex: neoplasias) ou removido (ressecção).

Também existem outros testes...

Além dos parâmetros básicos obtidos pela espirometria, podemos refinar a avaliação funcional pulmonar de outras diferentes maneiras, com destaque para a **espirometria antes e após prova broncodilatadora; espirometria deitado e sentado; testes broncoprovocativos; análise de curvas de fluxo-volume com manobras forçadas inspiratórias e expiratórias; medida de volumes pulmonares por pletismografia; e capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO).** Observe o algoritmo que traz uma visão geral da interpretação desses dados quando analisados em conjunto.



Distúrbios Obstrutivos:

ASMA

Fisiopatologia:

- Inflamação **CRÔNICA** (à custa de EOSINÓFILOS) com episódios **REVERSÍVEIS** de **HIPERREATIVIDADE** brônquica ("crises asmáticas")

Tipos:

ASMA EXTRÍNSECA ATÓPICA OU ALÉRGICA: > 90% das crianças e até 50% dos adultos. É o tipo mais frequente. Geralmente se inicia na infância em pacientes com história pessoal ou familiar de atopia, uma reação exacerbada a antígenos mediada pela produção de IgE (reação de hipersensibilidade tipo I) e representada por condições como rinite alérgica e dermatite atópica.

ASMA EXTRÍNSECA NÃO ALÉRGICA: 10% dos casos. Está relacionada comumente à exposição ocupacional, como a dos pintores - a substância mais incriminada é o isocianato, presente em materiais como tintas, vernizes e plástico. O diagnóstico é suspeitado quando os sintomas aparecem nos dias de trabalho e se resolvem nos fins de semana, feriados ou períodos de férias.

ASMA INTRÍNSECA OU CRIPTOGÊNICA: 50% ou mais dos adultos. É o principal tipo que se inicia na fase adulta, após os 25 anos, com a presença de sintomas crônicos e flutuantes. Rinossinusite e polipose nasal estão presentes e existe uma possível relação com viroses respiratórias e exposição a poluentes.

OBS: em **10%** dos casos a asma também pode estar associada a **AINES** e **AAS!**

Achados no Exame de Escarro:

CRISTAIS DE CHARCOT-LEYDEN: precipitados cristalinos contendo eosinófilos degenerados.

ESPIRAIS DE CURSCHMANN: cilindros de muco formados nos bronquíolos, envolvidos por fibrilas em forma de espiral.

CORPÚSCULOS DE CREOLA: aglomerados de células epiteliais descamadas do epitélio respiratório.

Quadro Clínico:

- Tosse, dispneia, sibilo, aperto no peito

Diagnóstico:

(1) Prova Broncodilatadora:

> VEF1/CVF < 75-80% em adultos e < 85% em crianças **+**
> Adultos: aumento do VEF1 > 200ml e > 12% em relação ao valor de base (pré-broncodilatador) **ou**
> Crianças: aumento do VEF1 > 12% do valor previsto

Obs 1: outro critério descrito pelo GINA é o mesmo aumento do VEF1 após 4 semanas de tratamento anti-inflamatório.

Obs 2: pela Diretriz Brasileira, considera-se aumento do VEF1 > 200ml e > 12% OU aumento do VEF1 > 200ml e > 7% do valor previsto.

ATENÇÃO! O resultado pode vir falseado caso o paciente utilize seu beta-2 de resgate algumas horas antes do exame! A orientação é suspender!

(2) Variabilidade Diária Média do PFE

- Deve ser utilizada uma média ao longo de 1-2 semanas.

> Variabilidade diária média do PFEE > 10% (> 13% em crianças).

Obs: a Diretriz Brasileira traz também a variação diurna do PFE > 20%.

(3) Teste de Broncoprovocação

- Indicado para aqueles que se encontram momentaneamente assintomáticos e com espirometria normal, mas a suspeita clínica é elevada. Observa-se VEF1 após administração inalatória de metacolina, histamina ou carbacol. Outra opção é o esforço.

> Queda do VEF1 > 20% em relação ao valor de base após inalação **OU** queda do VEF1 > 15% do valor de base após hiperventilação, salina hipertônica ou manitol.

Obs 1: outra associação considerada seria a queda do VEF1 > 200ml e > 10% após exercício físico (em crianças queda do VEF1 > 12%).

Obs 2: pela Diretriz Brasileira, encontramos também a queda do VEF1 > 20% ou queda do VEF1 > 10-15% após exercício físico.

SAIBA MAIS - Outros Marcadores Diagnósticos na Asma

Estão em curso estudos a respeito da **FRAÇÃO EXALADA DE ÓXIDO NÍTRICO (FENO) E DE MONÓXIDO DE CARBONO (FECO)** como marcadores não invasivos de inflamação nas vias aéreas. Contudo, nenhum deles vale como critério diagnóstico de asma até o momento.

Avaliação do Paciente com Asma:

Recomendações:

- Medidas de função pulmonar antes de iniciar o tratamento, depois a cada 3-6 meses e, em seguida, periodicamente em intervalos mínimos de 1 ano.

Avaliação do Nível de CONTROLE:

Nas últimas 4 semanas...

	Adequado	Inadequado
Atividades limitadas	Não	Sim
Broncodilatador de alívio	≤ 2x/semana	> 2x/semana
Cordou a noite	Não	Sim
Diurnos	≤ 2x/semana	> 2x/semana

* Exclui o uso inalatório de beta-2 de curta ação como profilaxia de broncoespasmo induzido por exercício.

- Asma **CONTROLADA**: todos adequados
- Asma **PARCIALMENTE CONTROLADA**: até 2 inadequados
- Asma **NÃO CONTROLADA**: > 2 inadequados

Avaliação do Nível de GRAVIDADE:

- Refere-se a quantidade de medicamento necessária para atingir o controle. Só deve ser utilizada após a exclusão de causas importantes de descontrole (ex: comorbidades não tratadas), uso incorreto do dispositivo inalatório e não adesão ao tratamento.

ASMA LEVE	Baixa intensidade de tratamento (etapas 1 e 2)
ASMA MODERADA	Moderada intensidade (etapas 3 e 4)
ASMA GRAVE	Alta intensidade (etapa 5)

FATORES DE RISCO FUTURO

RISCO DE EXACERBAÇÕES

- O principal é **ESTAR COM A ASMA NÃO CONTROLADA.**
- Outros: uso excessivo de SABA (> 1 frasco por mês); uso inadequado do CI (não prescrito, má adesão); VEF1 < 60% do previsto; persistência de hiper-reatividade brônquica significativa (aumento de VEF1 > 12% do basal e > 200ml pós-BD); problemas psicossociais ou socioeconômicas importantes; exposições continuadas a tabagismo, alérgenos (asma ocupacional); obesidade, rinossinusite crônica, alergia alimentar; eosinofilia persistente; FENO elevada; gravidez; uma ou mais exacerbações graves nos últimos 12 meses; IOT ou internação em CTI por causa de asma a qualquer tempo.

RISCO DE DESENVOLVER OBSTRUÇÃO FIXA AO FLUXO EXPIRATÓRIO

- Parto prematuro, baixo peso ao nascer ou ganho excessivo de peso durante a infância; ausência de uso de CI; exposição continuadas a tabagismo e alérgenos (asma ocupacional); VEF1 inicial muito reduzido; hipersecreção crônica de muco; eosinofilia (no sangue ou escarro).

RISCO DE EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO

- **Sistêmicos:** uso frequente de corticoide oral/venoso; uso prolongado de CI em dose alta; uso concomitante de drogas que inibem o citocromo P450 (redução da metabolização dos glicocorticoides).
- **Locais:** uso de CI em dose alta; uso incorreto do inalador.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento Crônico:

Principais Drogas Disponíveis:

Corticoides Inalatórios

	BAIXA	MODERADA	ALTA
Beclometasona	200 a 500	> 500 a 1000	> 1000 a 2000
Budesonida	200 a 400	> 400 a 800	> 800 a 1600
Fluticasona	100 a 250	> 250 a 500	> 500 a 1000
Ciclesonida	80 a 160	> 160 a 320	> 320 a 1280
Mometasona	200 a 400	> 400 a 800	> 800 a 1200

- Os principais efeitos adversos são **CANDIDÍASE** e **ROUQUIDÃO**, cujos risco e gravidade podem ser reduzidos por espaçadores de aerossóis e boa higiene da orofaringe. Os efeitos sistêmicos são raros e relatados apenas em doses altas, destacando-se a redução da taxa de crescimento em crianças (com pequena ou nenhuma alteração sobre a estatura final), equimoses e catarata (risco incerto).

LABA

- Ainda que benéficas na terapia de manutenção, devem **SEMPRE SER ASSOCIADAS AO CORTICOIDE INALATÓRIO.**

- Entre seus efeitos adversos**,** temos a **TOLERÂNCIA AO EFEITO BRONCODILATADOR E ANTI-INFLAMATÓRIO** do corticoide, aumento do risco de crise asmática grave e até aumento da mortalidade.

- Os principais representantes são o **FORMOTEROL (FLUIR)** e **SALMETEROL (SEREVENT).**

Antileucotrienos

- Apesar de usados na asma de uma forma geral, apresentam **EFEITO MAIS CONTUNDENTE NA FORMA INDUZIDA POR AAS OU AINE** (drogas de escolha nessa situação).

- São administradas VO, 1x ao dia, com excelente perfil de efeitos adversos. É importante destacar que a classe precisa de algumas semanas de uso até atingir seu efeito pleno.

- Os principais exemplos são **MONTELUCASTE** e **PRANLUCASTE** (não disponível).

Metilxantinas

- Mecanismo pouco conhecido, mas acredita-se que seja relacionado a inibição de certas formas de fosfodiesterases.

- As opções no mercado são a **TEOFILINA** e **BAMIFILINA.**

OBS: A TEOFILINA DIMUNUI A RESISTÊNCIA AOS CORTICOIDES!

- O grande problema são os efeitos adversos – por isso são reservadas para terapia de terceira ou quarta linha. Entre os efeitos, temos **CEFALEIA, ANOREXIA, NAUSEA, TAQUICARDIA, PALPITAÇÕES.** Casos graves podem evoluir com arritmias malignas e convulsões. Para maior segurança, recomenda-se acompanhar os níveis séricos de teofilina.

Anticorpos Monoclonais

O **OMALIZUMAB** é um **anticorpo que se liga à IgE circulante**, promovendo a sua depuração. Assim, evita o processo de sensibilização mastocitária, inibindo a broncoconstrição associada ao contato com alérgeno. É uma excelente opção para os casos de asma atópica grave em pacientes com mais de 6 anos de idade e níveis elevados de IgE sérica. Em virtude do alto custo, seu lugar no esquema de tratamento ainda não foi muito bem estabelecido, sendo consideradas normalmente drogas de segunda linha a serem associadas ao corticoide inalatório. Sua dose depende do peso e dos níveis de IgE. Devido ao potencial de anafilaxia, todos os pacientes precisam ser monitorados após a injeção (por 30-60 minutos). **MEPOLIZUMAB (SC) e RESLIZUMAB (IV)** são **anticorpos monoclonais dirigidos contra a IL-5 e o benralizumab (SC) contra seu receptor**. O **DUPILUMAB** é o **anticorpo monoclonal contra o receptor de IL-4**. Embora ainda não aprovados para uso clínico de rotina, em pequenos ensaios randomizados reduziram exacerbações entre pacientes com asma moderadamente grave que ainda apresentavam eosinofilia no escarro apesar do tratamento com corticoide inalatório. Nos demais, este benefício não foi demonstrado. O dupilumab também foi aprovado para tratamento de dermatite atópica moderada-grave.

Corticoides Sistêmicos

São drogas eficazes para o tratamento de asma grave, bem como para exacerbações graves ocasionais, mas o mecanismo exato de seu efeito terapêutico ainda não foi estabelecido. O ideal é manter a dose alta do CTC inalatório e tentar fazer a mínima dose necessária de prednisona, de preferência 5-10mg em dias alternados. Em pacientes não hospitalizados com asma refratária, pulsoterapia com doses iniciais de prednisona na ordem de 40-60mg/dia, com desmame em 7-14 dias, podem ser recomendados > 20%.

Cromonas

Representadas pelo CROMOGLICATO DE SÓDIO, são drogas estabilizadoras da membrana dos mastócitos, prevenindo a sua degranulação. Já foram opção de monoterapia; contudo, caíram completamente em desuso em virtude da eficácia inferior à do CTC inalatório e da dificuldade posológica (1-2 doses inalatórias de 6/6h). Aparentemente, são melhores na criança ou quando um estímulo é identificado especificamente (ex: atividade física).

Beta-2 de Curta Duração

- Os principais representantes são **FENOTEROL (BEROTEC), SALBUTAMOL (AEROLIN)** e **TERBUTALINA (BRYCANIL).**

Anticolinérgicos

- Os principais representantes são o **BROMETO DE IPRATRÓPIO (ATROVENT)** e **TIOTRÓPIO (SPIRIVA).** São drogas amplamente utilizadas na crise asmática e na manutenção dos pacientes com DPOC, mas menos usadas no tratamento de manutenção da asma, tendo sido incluídos pelo GINA como opções nas etapas mais avançadas.

Definindo a Terapia...

Observe o paciente usando o inalador. Discuta aderência e barreiras para usar.	Compare a técnica do inalador com uma lista de verificação específica do dispositivo e corrija os erros: volte a verificar com frequência. Tenha uma discussão empática sobre as barreiras à adesão.
Confirme o diagnóstico de asma	Se a função pulmonar estiver normal durante os sintomas, considere reduzir pela metade a dose de CI e repetir a função pulmonar após 2-3 semanas.
Remova os fatores de risco em potencial. Avaliar e gerenciar comorbidades.	Verifique os fatores de risco ou indutores, como tabagismo, betabloqueadores, AINE, exposição a alérgenos. Verifique comorbidades como rinite, obesidade, DRGE, depressão e ansiedade.
Considere avançar a etapa do tratamento.	Considere passar para o próximo nível de tratamento. Use tomadas de decisão compartilhadas e equilibre benefícios e riscos potenciais.
Encaminhe para um especialista ou uma clínica de asma grave.	Se a asma ainda não for controlada após 3-6 meses no tratamento da etapa 4, consulte um especialista. Consulte antes se os sintomas da asma forem graves ou se tiver dúvidas sobre o diagnóstico.

Tratamento Crônico:

- **Etapa 1: CI dose baixa (!) + FORMOTEROL (!), SE NECESSÁRIO**

Opções de controle: usar o CI em dose baixa + broncodilatador SOS de curta (agora o beta-2 de curta é só uma alternativa!)

Controle preferencial: CI em dose baixa + formoteral, conforme necessário.

Obs: embora as principais evidências sejam com baixa dose de budesonida-formoterol, beclometasona-formoterol também poderia ser utilizada.

Está indicado quando os sintomas estão presentes em menos de 2x ao mês e sem fatores de risco para exacerbação. **IMPORTANTE: durante anos, a estratégia utilizada para os pacientes com asma leve foi de apenas prescrever beta-2-agonista de curta ação para alívio imediato dos sintomas eventuais. MAS, ATENÇÃO, ISSO MUDOU! De acordo com a proposta mais atual, TODOS OS ADOLESCENTES OU ADULTOS COM ASMA** devem receber corticoides inalatórios para reduzir o risco de exacerbação mais grave.

OBS: MESMO O FORMOTEROL SENDO BETA-2 DE LONGA, ELE ENTRA AQUI, POIS TEM AÇÃO MUITO RÁPIDA!

- **Etapa 2: CI em dose baixa DIARIAMENTE + SABA resgate**

Opções de controle: CI em dose baixa sempre que o SABA é utilizado (igual etapa 1); antileucotrienos; CI em dose baixa + LABA.

Controle preferencial: CI em dose baixa diariamente (manutenção). SABA conforme necessário (resgate) OU CI em dose baixa + formoterol, conforme necessário.

- **Etapa 3: CI em dose baixa + LABA**

Opções de controle: CI em dose média; CI dose baixa + antileucotrieno

Controle preferencial: CI em dose baixa + LABA. SABA conforme necessário (resgate) OU CI em dose baixa + formoterol (manutenção e resgate)., conforme necessário.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **Etapa 4: CI em dose média + LABA**

Opções de controle: adicionar tiotrópio em pacientes ≥ 6 anos e história de exacerbações; adicionar leucotrienos; modificar CI para dose alta.

Controle preferencial: CI em dose baixa + formoterol (manutenção e resgate) OU CI em dose média + LABA. SABA conforme necessário (resgate).

- **Etapa 5: + referenciar para especialista/estratégias variadas:** anti-IgE, corticoide VO

Encaminhar o paciente para investigação fenotípica e/ouo adição de tratamento.

Estes pacientes apresentam refratariedade aos esquemas da etapa 4. As crises asmáticas costumam ser muito frequentes, com limitação das atividades diárias. A terapia inclui a etapa 4 com 3 drogas (CI + LABA + antileucotrieno, tiotrópio ou teofilina de liberação lenta), associada a CTC sistêmico oral, ao anticorpo anti-IgE ou ao anticorpo anti-IL5.

Crise asmática:

→ Avaliar pela **clínica** e pelo **pico de fluxo expiratório** (PFE/Peak Flow)!

LEVE-MODERADA	PFE > 50% Paciente bem (retração intercostal leve) Conversa com você, termina frases
GRAVE	PFE 30-50% Alcalose respiratória Frases incompletas, retrações subcostais FC > 120
MUITO GRAVE	PFE < 30% Acidose respiratória ("o brônquio fechou completamente"), cianose/sudorese MV abolido, FC > 140 ou bradicardia Sem sibilos

→ **Tratamento:**

- **OXIGÊNIO:** adulto (alvo 93-95%) | criança (alvo 94-98%) | Se muito grave: UTI + preparar IOT.
- **CORTICOIDE:** VO, se leve. IV/VO, se grave/muito grave
- **BETA-2 AGONISTA DE CURTA** (3 doses de 20-20 minutos)
  -- **Se não houver melhora ou crise grave/muito grave: ACRESCENTA IPRATRÓPIO (ATROVENT) | considerar ICS e sulfato de magnésio, em caso de refratariedade**
- **CORTICOIDE SISTÊMICO (VO OU IV):** iniciar na 1ª hora (mas efeito só em 4-6 horas)
- Crises refratárias: considerar **AMINOFILINA** (ataque 6mg/kg e manutenção 0,6-0,9mg/kg/h) | **ADRENALINA** 0,5mg SC ou **SALBUTAMOL IV** | **SULFATO DE MAGNÉSIO** (25-75mg/kg com máximo de 2g em 20-30m)
- Para alta: recomenda-se a prescrição de terapia de controle regular (ou aumento da dose atual) durante 2-4 semanas seguintes a crise e redução da terapia de alívio para utilização conforme necessidade. Prescrever CTC 5-7 dias. Consulta deve ser agendada em 2-7 dias.

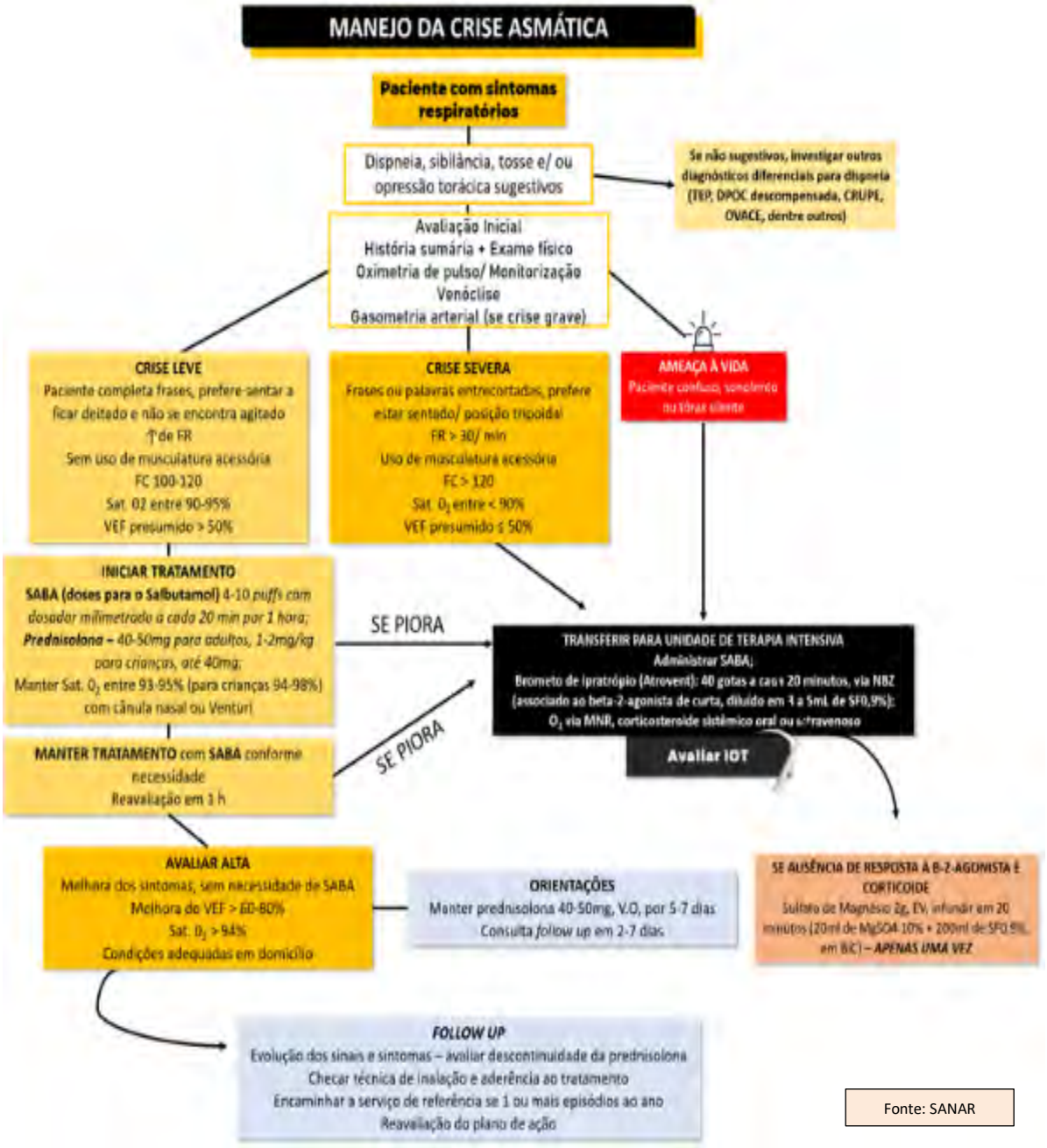
Quadro 9 - Classificação da intensidade da crise de asma em adultos e crianças.

Achado*	Muito grave	Grave	Moderada/leve
Gerais	Cianose, sudorese, exaustão	Sem alterações	Sem alterações
Estado mental	Agitação, confusão, sonolência	Normal	Normal
Dispnéia	Grave	Moderada	Ausente/leve
Fala	Frases curtas/monossilábicas. Lactente: maior dificuldade alimentar	Frases incompletas/parciais. Lactente: choro curto, dificuldade alimentar	Frases completas
Musculatura acessória	Retrações acentuadas ou em declínio (exaustão)	Retrações subcostais e/ou esternocleidomastóideas acentuadas	Retração intercostal leve ou ausente
Sibilos	Ausentes com MV localizados ou difusos	Localizados ou difusos	Ausentes com MV normal/ localizados ou difusos
FR (irm)**	Aumentada	Aumentada	Normal ou aumentada
FC (bpm)	> 140 ou bradicardia	> 110	≤ 110
PFE (% melhor ou previsto)	< 30%	30-50%	> 50%
SaO_2 (ar ambiente)	< 90%	91-95%	> 95%
PaO_2 (ar ambiente)	< 60 mmHg	Ao redor de 60 mmHg	Normal
$PaCO_2$ (ar ambiente)	> 45 mmHg	< 40 mmHg	< 40 mmHg

*A presença de vários parâmetros, mas não necessariamente todos, indica a classificação geral da crise.
**FR em crianças normais: < 2 meses, < 60 /min; 2-11 meses, < 50/min; 1-5 anos, < 40 /min; 6-8 anos, < 30 /min; > 8 anos = adulto.
MV: murmúrio vesicular; FR: freqüência respiratória; FC: freqüência cardíaca; PFE: pico de fluxo expiratório; SaO_2: saturação de oxigênio no sangue arterial; PaO_2: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; $PaCO_2$: pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial.

Seguimento:
- Asma **CONTROLADA** por 3 meses: desce uma etapa
- Asma **PARCIALMENTE CONTROLADA**: considera subir uma etapa
- Asma **NÃO CONTROLADA**: sobe uma etapa obrigatoriamente

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina



Fonte: SANAR

DPOC

Definição:

- Obstrução crônica e geralmente irreversível.

Fisiopatologia:

"Existem 2 diferentes mecanismos de lesão."

- Bronquite crônica obstrutiva: inflamação/fibrose
  - ✓ A bronquite crônica por si só não constitui uma DPOC e pode ser totalmente reversível com a suspensão do tabagismo.
- Enfisema pulmonar: enzimas proteolíticas (tripsina, elastase)

"O tabagismo é capaz de induzir as duas formas de lesão!"

Fatores de risco:

- Tabagismo (pelos 2 mecanismos)
- Deficiência de alfa-1-anti-tripsina (só enfisema)
- Predisposição genética, sexo feminino, idade avançada, baixa condição socioeconômica, asma, IVAS de repetição.

Manifestações clínicas:

Quais?

- Dispneia, cianose, cor pulmonale, tosse crônica, aumento do diâmetro antero-posterior do tórax, rebaixamento do diafragma, retenção crônica de CO_2, ortopneia, hiperfonose de P2/B2 secundária a HAP, edema MMII

Como?

- Obstrução ao fluxo de ar → hiperinsuflação pulmonar (aumento do diâmetro antero-posterior do tórax, rebaixamento do diafragma)
- Hipoventilação alveolar (distúrbio V/Q) → ↑CO_2 (retenção) e ↓O_2 (dispneia, cianose)
- A retenção crônica de CO2 torna o bulbo resistente a ele! Consequência: a hipoxemia passa a ser o fator estimulador do bulbo! Muito cuidado ao oxigenar o paciente! Você tem que apenas "atenuar" a hipoxemia, e não corrigi-la por completo!
- Cor pulmonale pela hipoxemia crônica (falência de VD com turgência jugular, hepatomegalia, edema em MMII)

Exacerbação aguda (DPOC descompensada):

→ 3 sinais cardinais:

- Aumento do volume do escarro
- Escarro purulento
- Aumento da dispneia

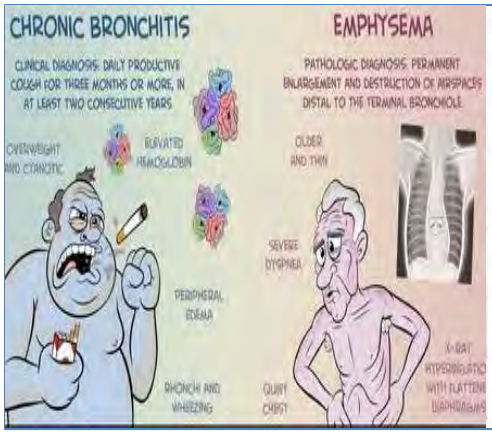
→ Principal causa: infecção bacteriana

- H. influenzae > S. pneumoniae > M. catarrhalis

→ Principais fatores de risco:

- Exacerbação prévia > diâmetro artéria pulmonar > DRGE

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina



*Os **pink puffers** são os "sopradores róseos". Na inspeção, nota-se apenas a **pletora** e o **tórax em tonel**. Geralmente são **magros**, com **dispneia do tipo expiratória** ('sopradores'), mas **sem sinais de cor pulmonale** e hipoxemia significativa.*

*Os **blue bloaters** são os "inchados azuis". Há um distúrbio grave de troca gasosa, com hipoxemia significativa e **cianose**. A hipoxemia leva ao cor pulmonale e, portanto, ao quadro de **insuficiência ventricular direita** e **congestão sistêmica** (daí o corpo inchado). Estes pacientes frequentemente são **obesos** e apresentam a **síndrome da apneia do sono**.*

*É importante ressaltar que a grande maioria dos pacientes com DPOC apresenta graus variados de bronquite obstrutiva crônica e enfisema, apresentando um **quadro misto** entre estes dois estereótipos.*

Achados Radiológicos:

- Hiperinsuflação pulmonar
- Aumento do espaços intercostais
- Visualização de ≥ arcos costais anteriores
- Retificação das hemicúpulas diafragmáticas
- Maior hipertransparência
- Coração em "gota"

Diagnóstico:

Relação VEF1/CVF (índice de Tiffeneau) < 0,7 (70%) após o uso de broncodilatador.

- Nos casos duvidosos, com a relação entre 60-80%, recomenda-se que a espirometria seja repetida em outra ocasião antes de fechar ou descartar o diagnóstico.
- Cabe lembrar também que, outro parâmetro que pode aparecer nas provas (considerado o **PRIMEIRO A SE ALTERAR NAS OBSTRUÇÕES**) é a **FEF 25-75%.**

SAIBA MAIS - RASTREAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE ALFA-1-ANTITRIPSINA

Esta é uma causa rara de DPOC do tipo enfisema panacinar puro (sem bronquite e doença de pequenas vias aéreas), que costuma se manifestar em pacientes mais jovens. Esses pacientes são homozigotos para uma mutação do gene que codifica a síntese de alfa-1-antitripsina. Como resultado, os níveis séricos e teciduais desta antiprotease estão bastante reduzidos, com perda do mecanismo de defesa do parênquima pulmonar. A OMS recomenda o rastreamento com dosagem sérica de alfa-1-antitripsina para todos os pacientes com DPOC, especialmente em áreas com maior prevalência da doença. Uma concentração baixa (< 20%) é altamente sugestiva de deficiência homozigótica e os demais membros da família também devem ser rastreados. A pesquisa da doença também pode ser recomendada quando o início do quadro ocorre em pacientes mais jovens (< 45 anos), enfisema com predomínio nas regiões inferiores dos pulmões, ausência de fator de risco conhecido, presença de hepatopatia associada sem explicação, história familiar de enfisema e vasculite pulmonar com ANCA positivo padrão citoplasmático.%.

Quando suspeitar de deficiência de alfa 1 antitripsina?

→ ENFISEMA EM PACIENTE JOVEM SEM RISCO CONHECIDO.

"O paciente que tem o enfisema da DPOC causado pela deficiência de alfa-1 geralmente é aquele paciente jovem e que não tem fator de risco conhecido! É o inverso do 'normal'... Normalmente eu preciso de 20 anos fumando para desenvolver a doença e o tabagismo é um fator de risco muito bem estabelecido... Resumindo, é o jovem que não fuma!"

→ ENFISEMA EM REGIÃO BASAL.

"Quando você olha um enfisema pulmonar por tabagismo e radiografa o tórax do paciente, o pulmão está todo hiperinsuflado... O enfisema, portanto, pega todo o tórax! Na deficiência de alfa-1, a área mais hiperinsuflada é mais localizada: fica em regiões basais do pulmão! E aí você começa a desconfiar... Hum, enfisema em paciente que não fuma? Enfisema em paciente jovem? Enfisema só em região basal? Tá estranho..."

→ HEPATOPATIA INEXPLICADA/VASCULITE C-ANCA POSITIVO!

"E aí começa a haver também as outras manifestações que são decorrentes da deficiência de alfa-1! Por exemplo, hepatopatia... Uma hepatopatia inexplicada... O cara não bebe! O paciente começa a apresentar vasculites... Vasculite C-ANCA positivo. Alguém lembra qual é? É a única vasculite que tem um ANCA para chamar de seu: Wegener!"

→ HISTÓRIA FAMILIAR.

"Esses pacientes normalmente tem uma história familiar envolvida."

→ ENFISEMA PANACINAR → O ENFISEMA DO TABAGISMO É CENTROACINAR!

"É aqui que está o pulo do gato... A biópsia o enfisema desse paciente é diferente do enfisema do tabagismo! Quando você faz a biópsia daregião basal do pulmão, que onde tem mais lesão, você vai encontrar um enfisema do tipo panacinar! No enfisema do tabagismo, ele é centroacinar! Atenção para isso... Como é que guardei? Gente, o tabagismo é o CENTRO da doença! Sem tabagismo não tem enfisema! Guarde assim..."

Conduta? REPOR ALFA-1 ANTITRIPSINA!

"A conduta é fazer a reposição de alfa-1! Beleza? Agora fecha parênteses e vamos voltar à DPOC normal, aquela causada por tabagismo."

Avaliação do Paciente com DPOC:

Classificação quanto a GRAVIDADE da obstrução:

- De acordo com o GOLD, o paciente deve ser estadiado de acordo com parâmetros espirométricos específicos, obtidos após a administração de broncodilatador.

Estágio I	VEF1 ≥ 80%
Estágio II	VEF1 50-79%
Estágio III	VEF1 30-49%
Estágio IV	VEF1 < 30% ou < 50% + pO_2 < 60

Classificação quanto a INTENSIDADE DOS SINTOMAS:

- O GOLD prioriza 2 scores: MMRC, que avalia apenas a dispneia; e CAT, preferencial, com uma avaliação mais abrangente. Ambos podem ser respondidos pelo próprio paciente. Aqueles com CAT ≥ 10 ou MMRC ≥ 2 são considerados os mais sintomáticos.

Categoria mMRC	Descrição
0	Dispneia só com grandes esforços.
1	Dispneia se andar rápido ou subir colina.
2	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à falta de ar; ou quando caminha no plano, no próprio passo, para respirar.
3	Após andar menos de 100 metros ou alguns minutos no plano, para respirar.
4	Não sai de casa devido à dispneia.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

SAIBA MAIS!

Outra classificação que vale a pena ser conhecida para as provas é a **BODE** (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercice capacity), que vai de 0-10 pontos.

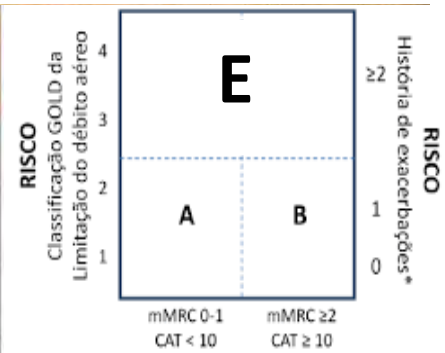
TABELA 102.4 Índice BODE

	0	1	2	3
VEF_1 (% previsto)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distância caminhada em 6 minutos (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Escala de dispneia MMRC	0-1	2	3	4
IMC	> 21	≤ 21		

Classificação Integrada:

- Após avaliada a sintomatologia pelo CAT ou MMRC, iremos conjuga-la ao risco de exacerbações e dividir os pacientes em 4 grupos de gravidade crescente.

	FEV_1 (% predicted)
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30



Estratificação dos grupos de gravidade

Tratamento:

Terapia de manutenção:

Medidas gerais para todos os grupos:

- Cessar tabagismo + vacinação contra pneumococo e influenza (vacina anual da gripe)
- **AVALIAR OXIGÊNIO DOMICILIAR** (baixo fluxo = 1-3 litros/minuto)
  -- PaO2 ≤ 55mmHg ou SatO2 ≤ 88% em repouso
  -- PaO2 56-59mmHg + policitemia (Ht > 55%) ou cor pulmonale
  -- Reduz mortalidade quando bem indicado (usar pelo menos 15h/dia)
  -- Almejar saturação de oxigênio ≥ 90%

Obs: colher a gasometria longe dos períodos de exacerbação (3 SEMANAS)!

- Programas de **REABILITAÇÃO PULMONAR** (baseados em FISIOTERAPIA RESPIRATÓRIA) estão indicados para pacientes nos grupos B e E.

Medidas de acordo com os estágios:

GRUPO E

LABA + LAMA

Acrescentar CI (principalmente se eosinófilos > 300)

GRUPO A
Usar algum broncodilatador inalatório
(ação curta para sintomas eventuais, ação longa para sintomas mais frequentes)

GRUPO B
Usar algum broncodilatador inalatório de ação longa (LABA ou LAMA)

0-1 exacerbação/ano Sem hospitalizações		> 2 exacerbações/ano 1 com internação
GRUPO A ↓Sintoma	GRUPO B ↑Sintoma	GRUPO E
Interromper tabagismo, vacina (pneumococo + influenza)		
Algum Broncodilatador	LABA OU LAMA	LABA + LAMA ** Corticoide Inalatório (se > 300 eosinófilos)

→ **Estágios 1/2 (VEF1 ≥ 50%) E 0-1 exacerbação/ano**

- **Grupo A (↓sintoma):** medidas gerais + **QUALQUER BRONCODILATADOR**
- **Grupo B (↑sintoma):** medidas gerais + **BRONCODILATADOR DE LONGA DURAÇÃO (LABA OU LAMA)** + reabilitação

→ **Estágios 3/4 (VEF1 < 50%) OU ≥ 2 exacerbações/ano**

- **Grupo E:** medidas gerais + **LABA + LAMA + REABILITAÇÃO** + **CORTICOIDE INALATÓRIO** (se eosinófilos ≥ 300) + considerar cirurgia pneumorredutora

E o CTC INALATÓRIO?

FORTEMENTE INDICADO:

- História de hospitalização por exacerbação prévia
- 2 ou mais exacerbações moderadas no ano
- Eosinofilia > 300
- História de asma concomitante

A FAVOR DO USO:

- 1 exacerbação moderada no ano
- Eosinófilos entre 100-300

CONTRA O USO:

- Episódios repetidos de pneumonia
- Eosinófilos < 100
- História de infecção por micobactéria

E o ROFLUMILASTE?

O roflumilaste é um inibidor da fosfodiesterase-4 (PDE-4), aprovado como terapia de adição para pacientes com obstrução respiratória grave ou muito grave (GOLD 3 ou 4) que apresentam bronquite crônica e exacerbações recorrentes a despeito do uso de LABA + CI ou LAMA + LABA + CI. Apesar de inibir a fosfodiesterase, seu efeito é eminentemente anti-inflamatório, e não broncodilatador. Seus principais efeitos adversos são náusea, redução de apetite, diarreia, dor abdominal, perda de peso e alteração do sono. Deve ser evitada em pacientes com baixo peso e depressão, e não deve ser administrada junto às xantinas.

E a AZITROMICINA?

Os antibióticos macrolídeos possuem ação anti-inflamatória direta nas vias aéreas, aparentemente independente de seu efeito antimicrobiano. Isso é mais proeminente com a azitromicina (250-500mg 3x/semana). A literatura mostra que EX-TABAGISTAS que continuam apresentando exacerbações apesar de terapia inalatória otimizada, podem se beneficiar do uso de azitromicina oral por até 1 ano, reduzindo a frequência de exacerbações. Os principais efeitos adversos são a seleção de cepas microbianas resistentes e o surgimento de disfunção auditiva. O uso reuglar de agentes antioxidantes e mucolíticos como erdosteína, carbocisteína e N-acetilcisteína também pode reduzir o risco de exacerbações em pacientes que não estejam recebendo corticoides inalatórios. Os antileucotrienos ainda não foram testados adequadamente em pacientes com DPOC.

Quais medidas AUMENTAM SOBREVIDA?

- ✓ **CESSAÇÃO DO TABAGISMO**
- ✓ **OXIGENIOTERAPIA DOMICILIAR**
- ✓ **CIRURGIA PNEUMORREDUTORA** em pacientes selecionados
- ✓ **REABILITAÇÃO PULMONAR** (acrescida no GOLD 2023)
- ✓ **BILEVEL DOMICILIAR** (acrescida no GOLD 2023)
- ✓ Tratamento com terapia **TRIPLA: LABA + LAMA + CI** em pacientes sintomáticos com exacerbações frequentes/grave, ou seja, **GOLD E, + eosinofilia ≥ 300** (acrescida no GOLD 2023)

Obs: até o momento não há dados conclusivos de que drogas como o CTC inalatório e broncodilatadores sejam capazes de aumentar a sobrevida!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

E as vacinas?

- Não esquecer de **ANTI-INFLUENZA** e **ANTIPNEUMOCÓCICA**. Um conceito interessante é o de que não há indicação para vacinação de rotina contra hemófilo, uma vez que a vacina disponível é eficaz contra o H. influenzae tipo B, capsulado, e não contra o H. influenzae não tipável (sem cápsula polissacarídea), o principal responsável pelas agudizações nos pacientes com DPOC.

→ **Conduta: ABCD!**

- **A:** antibiótico (na presença de escarro purulento/VNI/intubação)
  -- Esquemas: macrolídeo/amox-clav. Cobrir pseudomonas se caso grave ou uso frequente de ATB.
- **B**: broncodilatador inalatório de ação curta
  -- Beta-2-agonista e/ou anticolinérgico de curta (ipratrópio)
- **C**: corticoide sistêmico por **5** dias (mudança recente)
  -- Prednisona VO ou metilprednisolona IV
- **D**: dar oxigênio
  -- O_2 suplementar em baixo fluxo (1-3 litros/minuto)
  -- VNI se pH $\leq$ 7,35 ou $PaCO_2 \geq$ 45mmHg
  -- Intubação se ↓consciência
  -- Dado interessante da Diretriz Brasileira de VM: na DPOC descompensada, a presença de confusão mental ou redução do sensório, em grau leve, não necessariamente contraindica o uso da VNI. A ideia é a de que as alterações do SNC estariam relacionadas a carbonarcose e poderiam ser rapidamente revertidas com a melhora da ventilação alveolar e queda da PACO2.

Gasometria de uma DPOC compensada:

- pH normal + ↑pCO_2 + ↑bicarbonato + BE positivo + ↑pO_2

Distúrbios Restritivos:

Pneumopatias Intersticiais Difusas (PIDs)

- Grupo heterogêneo de doenças pulmonares caracterizadas pelo acometimento difuso e bilateral dos septos alveolares, que inicialmente inflamam e depois evoluem com fibrose nas fases mais avançadas. O termo mais adequado seria Doenças Parenquimatosas Pulmonares Difusas, pois não há acometimento só de interstício.
- A principal causa é a **FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA** (30%).

Quadro Clínico

- **DISPNEIA AOS ESFORÇOS + TOSSE SECA**
- A evolução pode ser insidiosa (anos) ou caracterizada por instalação abrupta.
- **Dor torácica ventilatório-dependente** pode ser encontrada.
- Muitas causas de PID são doenças multissistêmicas e o pulmão pode ser apenas um dos órgãos acometidos, como no caso das colagenoses.

Diagnóstico

- Capacidade reduzida no teste de difusão com monóxido de carbono (DLCO) é um dos primeiros exames a se alterar.
- Padrão **RESTRITIVO** na espirometria. Inicialmente, teremos o padrão restritivo puro, ocorrendo redução do VEF1 proporcional a CVF ou redução mais acentuada da CVF, mantendo-se a relação VEF1/CVF normal ou elevada. Nas fases mais avançadas, todos os volumes pulmonares tendem a se reduzir, podendo coexistir padrão obstrutivo.

Exames de Imagem

- **Na fase de inflamação: INFILTRADO EM VIDRO FOSCO**
- **Na fase crônica: FIBROSE/FAVEOLAMENTO PULMONAR**
- É possível existir faveolamento e infiltrado em vidro fosco ao mesmo tempo.

Biópsia

- **O diagnóstico da causa da PID geralmente requer confirmação por biópsia**, que pode ser guiada pela TC. Outro exame que pode ajudar a esclarecer o diagnóstico é a BRONCOSCOPIA com LBA.

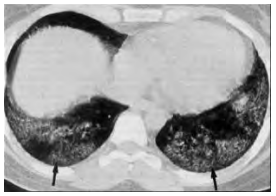


FOTO 1: Imagens em VIDRO FOSCO, sugestivos da fase inflamatória

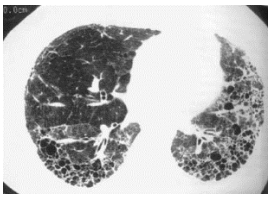


FOTO 2: Imagens de FAVEOLAMENTO, sugestivos de fibrose

Abordagem

- O primeiro passo é estabelecer um diagnóstico sindrômico para então estabelecermos uma causa específica. Para isso, utilizamos dados clínicos (com atenção para história ocupacional e medicamentosa e sinais de doença sistêmica) e radiográficos que sejam capazes de nortear o nosso raciocínio clínico.

PADRÕES CLÍNICOS DE PID	
Curso agudo rápida evolução	Fibrose pulmonar idiopática Esclerodermia Silicose (forma aguda) Pneumonia eosinofílica aguda
Curso lento e apresentação oligossintomática	Sarcoidose Pneumonites por hipersensibilidade Síndromes pulmonares eosinofílicas Pneumonite intersticial linfocítica
Achados sistêmicos (sintomas constitucionais, artrite, lesões cutâneas, etc)	Sarcoidose Colagenose Vasculites
Eosinofilia periférica (> 500)	Síndromes pulmonares eosinofílicas
Relacionadas ao tabagismo	PID associada a bronquiolite respiratória Pneumonite intersticial descamativa Fibrose pulmonar idiopática
PADRÕES RADIOGRÁFICOS DE PID	
Infiltrado reticulonodular predominante em lobos inferiores	Fibrose pulmonar idiopática Pneumonite intersticial descamativa Pneumonite intersticial aguda idiopática Artrite reumatoide Esclerodermia Asbestose Induzida por drogas Pneumonite actínica (radioterapia)
Infiltrado nodular ou reticulonodular predominante nos 2/3 superiores	Sarcoidose Pneumonite por hipersensibilidade Silicose Granulomatose de células de Langerhans
Infiltrado intersticial reticular associado a adenomegalia hilar ou mediastinal	Sarcoidose Silicose Beriliose Induzida por fenitoina (pseudolinfoma)
Infiltrado pulmonar associado a derrame pleural	Artrite reumatoide LES Asbestose Pneumonite actínica Induzida por nitrofurantoína Linfangioleiomiomatose
Infiltrado pulmonar com áreas de condensação alveolar	Pneumonite em organização criptogênica (COP) Síndromes hemorrágicas pulmonares
Infiltrado pulmonar com predomínio periférico ("imagem negativa do edema agudo de pulmão")	Pneumonia eosinofílica crônica Pneumonite em organização criptogênica (COP) Fibrose pulmonar inespecífica

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Principais Causas

Fibrose Pulmonar Idiopática

Epidemiologia

- Mais comum em pacientes com > 50 anos (média: 62 anos). Tipicamente um **HOMEM TABAGISTA.**

Quadro Clínico:

- **DISPNEIA AOS ESFORÇOS** de **INSTALAÇÃO INSIDIOSA** (meses a anos), associados a **TOSSE SECA**, com ou sem sintomas constitucionais.
- No exame físico: crepitantes em **TERÇO INFERIOR** dos hemitóraces.
- **BAQUETEAMENTO DIGITAL** pode ser encontrado em 50% dos casos.

Diagnóstico:

- RX: infiltrado **RETICULAR OU RETICULONODULAR BILATERAL** predominante nos **TERÇOS INFERIORES.** Com o avançar da doença, surgem áreas de faveolamento, com múltiplos cistos medindo entre 0,5 e 1cm
- A confirmação pode ser feita pela combinação entre quadro clínico típico e alterações na TC. Quando estes não forem elucidativos, biópsia pulmonar a céu aberto ou guiada por toracoscopia.
- É necessário excluir doenças que apresentam padrão radiológico semelhante, como as colagenoses, a artrite reumatoide e a asbestose. Um cuidado a ser tomado é que o FAN é positivo em 20% dos casos, o que pode gerar alguma confusão.

Padrão Histopatológico

- **PNEUMONITE INTERSTICIAL USUAL (UIP),** caracterizada pela presença concomitante, na mesma biópsia, de alveolite mononuclear + fibrose alveolar + áreas de faveolamento, poupando brônquios e vasos.

Tratamento

- Medidas de **SUPORTE:** oxigênio suplementar, reabilitação pulmonar e vacinação anti-influenza e antipneumocócica.
- **NINTEDANIB** (inibidor da tirosina quinase) e **PIRFENIDONA** (inibidor do TGF-beta) para os casos de doença leve-moderada.
- **SILDENAFIL** parece ter benefício pequeno nos casos de doença avançada com DLCO < 35% e disfunção de VD.
- O antigo tratamento padrão com corticoide, azatioprina e acetilcisteina não é mais utilizado após um estudo demonstrar ausência de benefício e aumento do risco de hospitalização e morte.
- A **TALIDOMIDA** parece melhorar a tosse e o **TRATAMENTO DO DRGE** pode ser benéfico, uma vez que a microaspiração tem papel importante na história natural da doença.
- Anticoagulação crônica sem indicação específica não é benéfica.

Prognóstico

- **Ruim,** pois não há tratamento específico eficaz e o disponível traz pequeno benefício para a maioria dos pacientes, que **acabam evoluindo para insuficiência respiratória em 3-8 anos**, com necessidade de oxigenioterapia e transplante pulmonar. A doença apresenta exacerbações pulmonares inflamatórias, o que frequentemente leva os pacientes a óbito.

Granulomatose de Células de Langerhans (Histiocitose X)

Epidemiologia

- Acomete pacientes mais **JOVENS (20-30 ANOS)** e predomina no sexo masculino. O **TABAGISMO** é fator de risco universal.

Quadro Clínico

- PID lentamente progressiva marcada por episódios de **PNEUMOTÓRAX RECORRENTE** (por ruptura de cistos no parênquima pulmonar) e **HEMOPTISE**. Pode haver **LESÃO ÓSSEA**, especialmente em crianças, e **DIABETES INSIPIDUS.**

Diagnóstico

- Espirometria revela **PADRÃO MISTO**, com restrição e obstrução.
- RX: **INFILTRADO RETICULONODULAR** que predomina nos **2/3 SUPERIORES** e **MÚLTIPLOS CISTOS** de 0,5-1,0cm,
- Definitivo por **BIÓPSIA.** Achado patognomônico: **GRÂNULOS DE BIRBECK.** Outra característica é a presença do antígeno CD1a na superfície.

Tratamento

- **ABSTINÊNCIA DO TABACO**. Não há estudos suficientes a respeito do tratamento com **glicocorticoides,** mas este pode ser usado em caso de doença grave. **Drogas antineoplásicas** também podem ser usadas, embora não haja estudos suficientes.

Prognóstico

- Variável.

Pneumoconioses

"Doença pulmonar ocupacional associada a inalação de micropartículas."

Fisiopatologia:

- Inalação de micropartículas → inflamação (alveolite) → fibrose

"É um processo irreversível! Não existe tratamento específico! O ideal é a prevenção através do uso de EPI, como a máscara."

Diagnóstico:

- História ocupacional + clínica + RX

Asbestose

- Asbesto: encontrados em telas de **AMIANTO** (revestimento interno de auditório, cinema, teatro... É um excelente isolador acústico)
- Suspeitar nos casos de **CONSTRUÇÃO CIVIL/DEMOLIÇÃO**
- Aumenta o risco de **MESOTELIOMA PLEURAL**

Silicose

- Sílica: encontradas em **PEDREIRA, JATEAMENTO DE AREIA e VIDRO**, trabalho com **CERÂMICA**, etc.
- Padrão radiológico: infiltrado micronodular e fibrose em zonas **SUPERIORES** do pulmão + linfonodos com **CALCIFICAÇÕES EM CASCA DE OVO ("eggshell")** periféricas.
- Facilita a reativação de um foco de **TUBERCULOSE** (risco ↑30x). Também aumenta a incidência de **DOENÇA AUTOIMUNE**, como a esclerodermia.
- O único tratamento é o transplante pulmonar e por isso as medidas mais importantes são as preventivas.

Resumindo...

- FIBROSE = padrão RESTRITIVO na espirometria
- Fibrose **S**uperior: pensar em **S**ilicose ou **S**arcoidose
- Fibrose **I**nferior: pensar em fibrose pulmonar Idiopática (obs: asbestose também tem fibrose inferior).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. SARCOIDOSE

Introdução

- Doença sistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada pela formação de **GRANULOMAS NÃO CASEOSOS em DIVERSOS ÓRGÃOS**, principalmente **PULMÃO** E **LINFONODOS,** podendo levar a sua alteração estrutural e funcional.
- Maior incidência **ANTES DOS 50 ANOS** (**20-39 ANOS** é o pico), principalmente em mulheres.
- **NÃO** possui relação com o tabagismo!

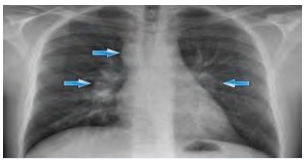
SAIBA MAIS

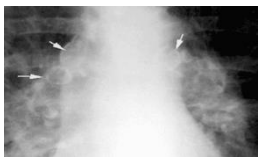
Embora seja uma complicação rara (< 1-5%), **A TERAPIA COM INTERFERON TIPO 1** (alfa e beta), utilizada nas hepatites virais, esclerose múltipla e doenças malignas e autoimunes **PODE AUMENTAR A RESPOSTA TH1 E LEVAR À SARCOIDOSE**. A maioria dos casos ocorre dentro de 6 meses da terapia e se manifesta primariamente no pulmão e na pele.

Clínica

- Existem 3 formas principais de apresentação: assintomática (apenas com alterações em exames complementares); aguda e crônica (insidiosa).
- Na fase aguda, costuma haver, além de **SINTOMAS CONSTITUCIONAIS:**
  - ✓ **Síndrome de LOFGREN: UVEÍTE + ERITEMA NODOSO + ADENOPATIA HILAR BILATERAL + ARTRITE OU POLIARTRALGIA).**
  - ✓ **Síndrome de HEERDFORDT-WALDENSTROM: FEBRE + AUMENTO DE PARÓTIDA + UVEÍTE ANTERIOR + PARALISIA DO NERVO FACIAL** (macete: para falar esse nome, tem que entortar a boca → aumento de parótida e paralisia do nervo facial)
- Na forma crônica, insidiosa, as queixas respiratórias mais comuns são **TOSSE SECA e DISPNEIA**, normalmente sem sintomas sistêmicos.
- Outras manifestações cutâneas (ocorrem em 25-35%) são **ERUPÇÕES MACULOPAPULARES**, de cor avermelhada a violácea e predomínio na região palpebral ou perioral, com aspecto "geleia de maçã" a vitropressão; **LUPUS PERNIO** (conjunto de lesões endurecidas, azuladas ou violáceas, distribuídas ao redor de nariz, bochechas, lábios e orelhas. É um achado ESPECÍFICO para a sarcoidose.

- **ATENÇÃO!** A presença de eritema nodoso indica um bom prognóstico, com até 85% dos pacientes melhorando da doença dentro de 2 anos.
- Em 33% dos casos pode haver **COMPROMETIMENTO MEDULAR**. Em 20% dos casos há **HEPATOMEGALIA.**
- O acometimento de **NERVOS PERIFÉRICOS** pode resultar em perda sensorial, parestesias ou fraqueza motora de mono ou polineuropatia – lembrando que o mais acometido é o facial.
- Também pode haver acometimento de sistema nervoso central, com **MENINGITE ASSÉPTICA** de instalação lenta e oligossintomática (meningite sarcoide). Neurossarcoidose também pode levar ao acometimento do eixo hipotálamo-hipófise, cuja principal manifestação é o **DIABETES INSIPIDUS.** Vala destacar que os achados neurológicos podem ser a única manifestação da doença, precedendo o diagnóstico em até 75% dos pacientes.
- No coração, pode haver **bloqueios, arritmias, aneurisma, angina, derrame pericárdico e IC.** O acometimento renal é raro. No acometimento ósseo pode haver distrofia ungueal e deformação dos dedos. Pode haver artrite aguda (em geral poliartrite).
- São necessários 3 itens: (1) quadro clínico compatível; (2) exames de imagem com alterações compatíveis; (3) **BIÓPSIA** com processo **MONONUCLEAR GRANULOMATOSO ESTÉRIL E SEM PARTÍCULAS**. Mas, **ATENÇÃO!** Na forma aguda, o diagnóstico pode ser fechado mesmo sem os achados histopatológicos.
  - ✓ RX: **AUMENTO DE LINFONODOS HILARES (ASPECTO "CASCA DE OVO")**, geralmente **BILATERAL E SIMÉTRICO**, **COM OU SEM INFILTRADO RETICULONODULAR.** Essas alterações aparecem em 90% dos casos.





- Achados laboratoriais possíveis: aumento de VHS, linfopenia, hiperglobulinemia, **AUMENTO DE ECA** (pode ser observado em 60% dos casos e tem bola relação com a atividade da doença), **HIPERCALCEMIA** (secundária a hiperativação de vitamina D).
- Caso existe acometimento cutâneo, a pele passa a ser o local de preferência para a obtenção de material (com exceção do eritema nodoso que costuma ser inespecífico).

Tratamento

- É baseado na **CORTICOTERAPIA**, com a utilização inicialmente de prednisona 20-40mg, 1x ao dia, por 3 meses. O envolvimento do SNC geralmente requer pulsoterapia. Vale lembrar que o paciente **ASSINTOMÁTICO NÃO RECEBE TRATAMENTO,** a menos que mostrem piora significativa na espirometria, que às vezes é acompanhada de alterações progressivas na imagem torácica.
- **A MAIORIA DOS PACIENTES TEM REMISSÃO ESPONTÂNEA (60-80%)!** Grande parte dos casos remite apenas com **OBSERVAÇÃO CLÍNICA**, inclusive aqueles com adenopatia hilar bilateral, mas sem outros sintomas importantes!

A resposta ao tratamento é considerada com a melhora dos sintomas ou por dados mais objetivos como a diminuição do tamanho e número de lesões cutâneas, aumento da CVF ou uma redução de lesões cardíacas ou cerebrais detectáveis. Se houver resposta com 3 meses de tratamento, a prednisona deve ter a sua dose reduzida gradualmente para 10-15mg por dia, por mais 6-9 meses. A falta de resposta sugere não adesão à terapia, uma dose inadequada de prednisona, ou doença fibrótica irreversível. Ocorre recaída em 25% dos pacientes, tanto após a redução da dose quanto após o término do tratamento. Por isso, os pacientes devem ser seguidos de perto durante 1-2 anos após a interrupção do tratamento.

Nos pacientes que não respondem à corticoterapia ou que não podem tolerá-la, drogas citotóxicas e imunossupressores podem ser utilizadas, como o MTX e a azatioprina. Em pacientes que são dependentes de esteroides, mas têm doença extrapulmonar em curso, a adição de infliximab (anti-TNF), 3-5mg/kg por 24 semanas, pode ser eficaz. Outras opções incluem o bosentano nos casos de hipertensão pulmonar (embora não tenha demonstrado melhorar a tolerância ao exercício) e o adalimumabe (anti-TNF) ser eficaz no tratamento de lesões da pele.

O transplante (pulmonar, cardíaco ou hepático) pode ser considerado em alguns casos e as taxas de sobrevida do enxerto de 1-5 anos em pacientes com sarcoidose tem bons resultados, quando comparados com o transplante em outras situações. Contudo, deve-se reconhecer o fato de que os granulomas podem voltar a se formar nos novos órgãos transplantados.

ATENÇÃO!

Doses moderadas de corticosteroides (15-20mg de prednisona) são capazes de reduzir o cálcio sérico e urinário dentro de poucos dias. A falha na normalização dentro de 2 semanas deve alertar sobre a possibilidade de outro motivo para a hipercalcemia, como o hiperparatireoidismo ou uma malignidade.

Prognóstico

- **BOM**, com resolução espontânea na maioria dos casos. Pior em nefros americanos.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2. FIBROSE CÍSTICA

Conceitos

- **HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA** (é comum o irmão também ter a doença)
- **MAU FUNCIONAMENTO DA PROTEÍNA CFTR** (proteína reguladora do transporte iônico transmembranas)

A alteração nessa proteína é o que justifica a gama de manifestações da doença.

Fisiopatologia

- **ACÚMULO IC DE CLORO E SÓDIO > DESLOCAMENTO DE ÁGUA PARA O IC > RESSECAMENTO DAS SECREÇÕES E OBSTRUÇÃO GLANDULAR > INFLAMAÇÃO E FIBROSE COM PERDA DE FUNÇÃO**

Essa proteína COLOCA O CLORO PARA FORA DA CÉLULA! Se a proteína não funciona, nós temos o acúmulo intracelular de cloro! E como consequência desse acúmulo de cloro, nós também temos o acúmulo de sódio! Olha só... Se o sódio tá aumentado no intracelular, a água também se desloca junto! Agora presta atenção! Essa proteína está presente na membrana de VÁRIAS células do nosso organismo (epitélio respiratório, glândulas...). A secreção fica ressecada! A água está toda no intracelular! Se você tem essas células revestindo o epitélio glandular, as glândulas ficam obstruídas! Por que? Porque tem muco impactando! Tem muco obstruindo a drenagem glandular! Isso acontece em vários órgãos! A consequência do quadro crônico é uma inflamação e fibrose com perda de função!

Clínica

"Tosse, infecções pulmonares de repetição, insuficiência pancreática exógena (desnutrição/diarreia)"

- Sistema respiratório: **OBSTRUÇÃO E INFECÇÕES RECORRENTES, PÓLIPOS NASAIS** (mecanismo pouco compreendido), **TOSSE CRÔNICA** (manifestação mais comum e precoce)**.** As principais bactérias envolvidas são **PSEUDOMONAS, STAFILO, HAEMOFILOS INFLUENZAE e BURKHOLDERIA CEPACIA.**
- Pâncreas: obstrução e destruição de ácinos com insuficiência pancreática exócrina (**DESNUTRIÇÃO/ESTEATORREIA**)
- Fígado: **CIRROSE BILIAR FOCAL**
- Aparelho reprodutor: **INFERTILIDADE** (principalmente no sexo masculino)

IMAGEM:

- Achado característico: **BRONQUIECTASIA**

Se tem criança com bronquiectasia, devemos pensar imediatamente em fibrose cística!

Diagnóstico

- Diante da suspeita, solicitar o **TESTE DO SUOR**

O teste do suor é o primeiro que a gente pede! E presta atenção... Deve haver o aumento do cloro (superior a 60-70) em **2 AMOSTRAS!** Não basta 1 amostra alterada!

Mas o cloro não fica dentro da célula na fibrose cística?

Poisé... Na glândula sudorípara, a função da CFTR não é colocar o cloro para fora! É colocar o cloro para dentro da célula! O mesmo vale para o sódio! Por isso, **NO TESTE DO SUOR HÁ AUMENTO DE CLORO E DE SÓDIO!** Por isso que se diz que a criança é "salgada". O cloro está aumentado quando estiver > 60mEq/litro.

Não pode pedir logo de cara a genotipagem do gene CFTR? Não! Primeiro o teste do suor! Se for inconclusivo, podemos pedir a genotipagem!

TESTE DE TRIAGEM NEONATAL POSITIVO (detecta a **tripsina imunorreativa – IRT**)

"Se identifica IRT, o correto é repetir o exame em até 30 dias."

DIAGNÓSTICO - FIBROSE CÍSTICA

Quadro Clínico Típico OU Irmão com FC OU TTN positivo (IRT) +
Teste do suor com cloro elevado (2 amostras) OU 2 mutações do gene CFTR OU alteração no transplante iônico no epitélio nasal.

O diagnóstico da fibrose cística é baseado na associação entre os itens 1 e 2.
(1) Sintomas compatíveis **OU** história de fibrose cística em algum irmão **OU** rastreamento neonatal positivo para FC*
(2) Teste do suor com cloro > 60-70 em pelo menos 2 ocasiões + pesquisa das mutações no gene da CFTR (pelo menos 2 mutações) **OU** alteração da diferença de potencial transepitelial nasal.

(*) A medida da tripsina imunorreativa (IRT) em sangue seco, feito através do "teste do pezinho", é a melhor forma de teste para triagem neonatal de FC. IRT é um exame que se apresenta elevado em várias circunstâncias, que não propriamente a doença, tais como na prematuridade e presença de infecções, com alta taxa de resultados falso-positivos.

Tratamento

- Embora não haja cura, com o tratamento atual mais de 40% dos pacientes durante a infância chegam a idade adulta. De uma forma geral, para a doença gastrointestinal, o objetivo é a detecção e correção precoce de quaisquer deficiências nutricionais. Com a instalação da insuficiência pancreática, é necessário iniciar a terapia de reposição de enzimas pancreáticas e vitaminas lipossolúveis. O diabetes mellitus requer uso de insulina. A terapia para a doença pulmonar inclui a eliminação do muco e a utilização rotineira de antibióticos.

- ✓ Eliminação do muco: **exercícios repiratórios, tapotagem e inalação com salina hipertônica**. O uso inalatório da DNAase ou dornase alfa está sendo estudado e difundido e seu efeito consiste numa melhora do clearance do muco por redução na sua viscosidade. Ao contrário do que muitos pensam, a N-aceiltisceina deve ser EVITADA, uma vez que pode ser tóxica para o epitélio ciliar.
- ✓ **Antibioticoterapia:** costumam ser empregados em três contextos diferentes – (1) exacerbações pulmonares agudas; (2) profilaxia de colonização e infecção pela pseudomonas*, antes que este seja detectada nas vias aéreas do paciente; (3) tratamento de manutenção, de maneira contínua ou intermitente, nos pacientes que permanecem sintomáticos do ponto de vista respiratório. Podem ser aplicados por via inalatória, oral ou IV.

(*) A erradiação da Pseudomonas é quase impossível, provavelmente por uma maior aderência ao epitélio, ou mesmo porque o CFTR poderia atuar como receptor para a bactéria.

Os alvos principais são a **Pseudomonas aeruginosa e o Staphylococcus aureus**. Existem muitas combinações possíveis como quinolona oral + aminoglicosídeo inalatório, sendo comum o uso de ciprofloxacino oral associado à tobramicina inalatória, o que pode ser realizado em ciclos mensais, para controle de colonização e infecção pela Pseudomonas aeruginosa. A azitromicina em doses mensais ou semanais também vem sendo avaliada com bons resultados, embora geralmente não seja efetiva contra a Pseudomonas. Nos pacientes com exacerbação pulmonar aguda, podem ser prescritos imipenem, oxacilina, vancomicina (para MRSA), além de cefepime ou ceftazidime (cefalosporinas com cobertura para Pseudomonas).

- ✓ Moduladores do CFTR: **IVACAFTOR, LUMACAFTOR e TEZACAFTOR** são drogas que atuam melhorando a função das proteínas reguladoras do transporte iônico transmembrana. Sua utilização se faz de acordo com o genótipo do paciente. Só são benéficas se usadas em **CONJUNTO.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3. BRONQUIECTASIA

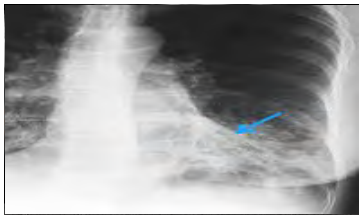
Introdução

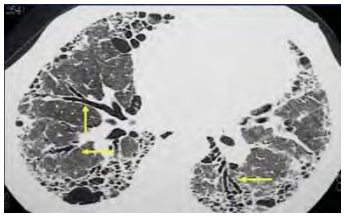
- Constituem **DILATAÇÕES IRREVERSÍVEIS DOS BRÔNQUIOS**, resultantes de inflamações persistentes e repetidas das vias aéreas. Podem ser divididas em quadros focais ou difusos:
  - ✓ **Focais:** obstruções intrínsecas (tumor endobrônquico, corpo estranho, malformação) e extrínsecas (linfadenopatia, tumor parenquimatoso).
  - ✓ **Difusa:** doença sistêmica ou processo infeccioso subjacente, especialmente fibrose cística e estado de deficiência de imunoglobulinas.

Clínica

- **TOSSE** é o principal sintoma. O exame físico costumar ser normal, mas muitos apresentam roncos e estertores crepitantes bilaterais. Casos mais graves podem surgir quando houver lesão de vasos da mucosa e hemoptise associada.

Imagem: a radiografia de tórax pode sugerir o diagnóstico através do espessamento da parede brônquica ou pequenas estruturas filiformes císticas, porém, são achados extremamente inespecíficos. **OPACIDADES LINEARES EM PARALELO DÃO O ASPECTO DE LINHA DE TREM (TRAM TRACK)**. Contudo, o método ideal para o diagnóstico é a TC de Alta Resolução (TCAR) que pode mostrar as mesmas opacidades, o **SINAL DO ANEL DE SINETE** (brônquio dilatado e maior que vaso adjacente), espessamento da parede brônquica e perda do seu afinamento, secreções viscosas (**ASPECTO "ÁRVORE EM BROTAMENTO"**) ou cistos.





Tratamento

- **DIRECIONADO PARA O CONTROLE DA INFECÇÃO COM USO DE ANTIBIÓTICOS NAS EXACERBAÇÕES** (associadas principalmente **a H. INFLUENZAE E PSEUDOMONAS**) e **MELHORA DA HIGIENE BRÔNQUICA** (hidratação, mucolíticos, broncodilatadores e solução salina hipertônica, sendo os dois últimos por via inalatória, fisioterapia respiratória). Nos casos refratários, cirurgia ou até mesmo transplante pulmonar podem ser considerados.

4. HEMOPTISE

Introdução

- Considerada **MACIÇA** quando > 200-600ml em 24 horas.

Etiologia

- Causa mais comum: **BRONQUITE (VIRAL/BACTERIANA) e TUBERCULOSE.** Em 10% dos casos é **NEOPLASIA**. Outras causas incluem doenças inflamatórias, lesão inalatória direta, pneumonia, corpo estranho, IC, TEP, etc.

Conduta

A hemoptise é uma verdadeira **emergência médica**. A mortalidade nesses casos situa-se em torno de 13% e é devida a um verdadeiro afogamento e não exsanguinação! Inicialmente, o paciente será submetido à IOT e VM. O próximo passo é a identificação local de sangramento, utilizando RX de tórax e broncoscopia (principalmente rígida - a flexível não costuma ser tão boa). **EM SEGUIDA, DEVE-SE ISOLAR O SANGRAMENTO, PROTEGENDO O PULMÃO QUE NÃO ESTÁ SANGRANDO. PARA ISSO, O PACIENTE DEVE DEITAR COM O PULMÃO SANGRANTE PARA BAIXO E RECEBER IOT SELETIVA PARA O PULMÃO PRESERVADO**. Se possível, utilizar tubo de duplo lúmen ou bloquear o brônquio que origina o sangue com balão do cateter de Fogarty ou um cateter de bloqueio brônquico. **O controle da hemoptise, quando não realizado com broncoscopia, requer embolização arterial ou até mesmo cirurgia nos casos mais graves.** O principal risco da embolização é a quadriplegia, não devendo o procedimento ser realizado quando houver relação entre vasos brônquicos e espinhais.

5. TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Doença Venosa Profunda

"Todo caso de TEP é precedido de uma TVP, que geralmente é de MMII! É a mesma doença em momentos distintos!"

TVP

Informações Adicionais:

- Local mais perigoso para embolizar: região **ILEOFEMORAL**

Em casos de edema maciço do membro inferior decorrente de envolvimento do sistema ileofemoral, o membro pode se encontrar extremamente edemaciado, com cacifo e apresentando **PALIDEZ** (compressão de vasos arteriais por edema), uma condição conhecida como **PHLEGMASIA ALBA DOLENS**. Caso o edema persista, pode haver comprometimento da perfusão arterial do membro inferior, surgindo **CIANOSE** e dor intensa (hipóxia de estase), uma complicação conhecida como **PHLEGMASIA CERULEA DOLENS.** A progressão desses casos, sem restabelecimento da circulação, pode levar ao aparecimento de gangrena venosa.

SAIBA MAIS - SÍNDROME DE PAGET-SCHROETTER

Trata-se de uma causa rara (2:100.000 habitantes) de trombose do sistema subclávia-axilar, não associada a presença de cateteres. Aparece mais em indivíduos jovens e hígidos, induzida por esforço intenso, que leva a microlesões endoteliais e ativação da coagulação. Um exemplo é a hiperextensão repetida do membro dominante (ex: tenista). O uso de muletas com apoio axilar, alteração anatômica da clavícula, costela cervical e hipertrofia do escaleno e do pequeno peitoral são fatores de risco também.

Tromboembolismo Pulmonar

Manifestações clínicas:

→ É um evento **SÚBITO**!

- Dor torácica (pleurítica)
- Hemoptise
- Sibilância
- Taquipneia = principal SINAL.
- Dispneia = principal SINTOMA

Sintomas	%Pacientes	Sinais	%Pacientes
Dispneia	73	Taquipneia	54
Dor pleurítica	44	Taquicardia	24
Dor na perna	44	Estertores	18
Edema MMII	41	Redução MV	17
Tosse	34	Aumento P2	15
Ortopneia	28	Turgência	14
Sibilos	21	Choque	9

→ TEP **MACIÇO**:

- Hipotensão (por choque obstrutivo)
- Cor pulmonale agudo (falência de VD por alteração pulmonar, com turgência jugular, hepatomegalia)
- ↑BNP e troponina: indicam falência ventricular/marcadores prognósticos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

E o "INFARTO PULMONAR"?

- Ocorre em apenas 5-7% dos pacientes, uma vez que o tecido pulmonar está mais protegido por ter circulação dupla: artérias pulmonares + artérias brônquicas (ramos da aorta). Os pacientes com baixa PO2 alveolar ou baixa perfusão brônquica possuem um risco maior: em torno de 30%.

Consequências Cardiovasculares:

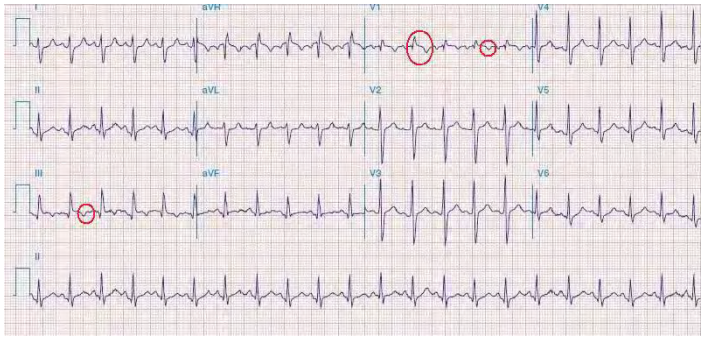
- A dilatação do VD provoca abaulamento do septo interventricular, que reduz o tamanho do VE, contribuindo para a queda do seu enchimento (pré-carga) e consequentemente da perfusão coronariana, que pode levar a diminuição do DC com síncope, hipoperfusão, IAM, choque, etc.

Exames Complementares:

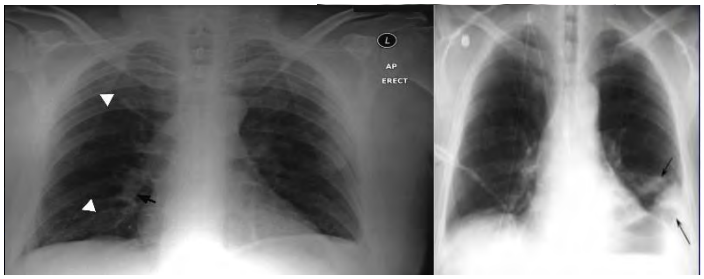
→ Inespecíficos:

"Reforçam a hipótese, mas não confirmam."

- **Gasometria:** hipoxemia e hipocapnia
- **ECG:**
  -- **Alteração mais comum: taquicardia sinusal**
  -- **Outras alterações: inversão de onda T D3 e AVL ou V1-V4** (segundo achado mais comum), desvio do eixo para a direita, BRD (podem indicar sobrecarga do VD)
  -- **Alteração mais específica**: **padrão S1Q3T3** (onda S em D1, onda Q em D3 e inversão de onda T em D3)



- **RX de tórax:**
  -- **Mais comum**: **normal** (dissociação clinico-radiológica)
  -- **Achados inespecíficos:** derrame pleural, atelectasia...
  -- **Achados específicos: WESTERMAK** (oligoemia localizada); **HAMPTON** (hipotransparência triangular periférica ou justapleural); **PALLA** (dilatação do ramo descendente da artéria pulmonar).



- **ECO:** pode mostrar disfunção de VD (↓prognóstico)
- **Marcadores:**
  -- ↑BNP e troponina (↓prognóstico)
  -- ↑D-dímero (produto de degradação da fibrina). Não é específico. Também pode elevar na TVP, pós-operatório, câncer ("qualquer situação trombótica"). Seu valor preditivo negativo vale para pacientes NÃO INTERNADOS.

→ Específicos:

"Podem confirmar a hipótese."

- Doppler de MMII
- Cintilografia
- Angiotomografia
- Arteriografia

Algoritmo Diagnóstico:

→ Suspeita clínica: escore de Wells*

- **Baixa probabilidade** (Wells ≤ 4): pedir D-dímero
  -- Normal: exclui TEP (alto valor preditivo negativo)
  -- Alto: exame de imagem
- **Alta probabilidade** (Wells > 4): pedir direto exame de imagem (angiotomografia de tórax/cintilografia)
  -- Positiva: TEP
  -- Negativa: doppler MMII. Se ainda negativo: arteriografia (padrão-ouro, porém muito invasivo).

Obs: o início da terapia já começa na suspeita clínica!

(*) Escore de Wells:

- Clínica de TVP: 3 pontos
- Sem outro diagnóstico mais provável: 3 pontos
- FC > 100: 1,5 pontos
- Imobilização > 3 dias ou cirurgia < 4 semanas: 1,5 pontos cada
- Episódio prévio de TVP/TEP: 1,5 pontos
- Hemoptise ou malignidade: 1 ponto cada

Macete:

E: episódio prévio
M: malignidade
B: batata inchada (clínica de TVP)
O: outro diagnóstico
L: lung bleeding (hemoptise)
I: imobilização
A: alta frequência cardíaca

ESCORE PERC

Se pontuar todos, não é preciso pedir nem D-dímero!

Idade < 50 anos	FC < 100
Saturação > 94¨%	Sem edema assimétrico
Sem hemoptise	Sem cirurgia/trauma recente
Sem história de TVP	Sem uso de hormônios

Tratamento:

Resumindo...

A primeira pergunta que devemos responder é se existe instabilidade hemodinâmica. Se sim, indicaremos a terapia primária (trombólise ou embolectomia) mais a terapia secundária (anticoagulação e/ou filtro de veia cava). Se não houver instabilidade, o tratamento deve incluir apenas a terapia secundária.

→ Instabilidade Hemodinâmica:

- EMBOLECTOMIA CIRURGICA OU TROMBÓLISE!

→ Anticoagulação:

"Anticoagulantes não dissolvem o trombo! Apenas freiam a doença embólica no tamanho que ela está! O corpo, com o tempo, dissolve sozinho."

Por quanto tempo vamos manter o paciente anticoagulado?

Iremos pesar inicialmente se o quadro apresentado **é o primeiro episódio ou se ele consiste em episódios recorrentes:**

Primeiro episódio tromboembólico:

- **Com fator de risco removível (ex: cirurgia, imobilização, trauma): 3-6 meses;**

- **Com fator de risco permanente: duração mínima de 6 meses e considerar indefinidamente;**

- **Se idiopático: 6-12 meses.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quais as estratégias de anticoagulação?

Opções principais:

(1) Heparina + Warfarin 5mg/dia (começar simultaneamente)

-- Suspender heparina quando 2 INR entre 2-3

(2) Heparina e depois dabigatran 150mg 2x/dia

-- Faz só heparina por 5 dias e depois começa o dabigatran (esquema novo/nova diretriz 2016)

(3) Rivaroxaban 15mg 2x/dia

-- Faz ele sozinho, sem precisar de heparina (esquema novo/nova diretriz 2016)

IMPORTANTE!

- Paciente **estável:** preferir enoxaparina (clexane) 1mg/kg 12/12h SC
- Paciente **instável:** preferir HNF bolus inicial de 80U/kg + 18U/kg/h em BI
- HNF preferível em pacientes instáveis, candidatos a trombólise e obesos mórbidos (absorção subcutânea errática) e ClCr < 30.

Existe uma opção ao uso das heparinas, que é o **FONDAPARINUX** (agente anti-Xa de uso subcutâneo). A dose é de 5mg/dia (peso < 50kg), 7,5mg (peso 50-100kg) ou 10mg (peso > 100kg). **Não requer monitorização nem causa trombocitopenia imune**. Os principais problemas são o seu **acúmulo nos portadores de insuficiência renal** (a exemplo do que ocorre com a HBPM) e a **falta de um antídoto** (a protamina não reduz seu efeito). **Não deve ser usado em caso de ClCr < 30.**

Outra opção para o tratamento inicial são os inibidores orais do fator Xa, como a **RIVAROXABANA (Xarelto)** e a **APIXABANA.** Essas drogas **possuem início de ação imediato**, mas **não devem ser usadas em gestantes**, pacientes com **ClCr < 15 ou portadores de insuficiência hepática grave.** Assim como o fondaparinux, também **não há necessidade de monitorização.**

E se for TEP maciço?

- **TROMBOLISAR ATÉ O 14º DIA!**
- Alteplase (escolha) 100mg em 2 horas.

A HNF, caso esteja sendo utilizada, deve ser suspensa até o término da infusão do trombolítico. Em seguida, se o PTTa for inferior a 2x o limite superior da normalidade (ou < 80s), a heparina pode ser reiniciada, sem dose de ataque. Caso esse valor seja superior (> 2x ou > 80s), pede-se um novo PTTa em 4h para reavaliação.

Filtro de veia cava inferior?

- Utilizar **SE CONTRAINDICAÇÃO OU FALHA DA ANTICOAGULAÇÃO!**
- A maioria dos filtros é posicionada abaixo das veias renais, através da punção da veia femoral direita.
- Aumenta o risco de TVP, pois fornece um foco para formação do coágulo. Por isso, é recomendável que os pacientes com trombose venosa continuem recebendo os anticoagulantes mesmo após sua instalação.

Como monitorar a anticoagulação?
> **HBPM:** não há necessidade, exceto em gestantes, obesos e portadores de insuficiência renal (dosar fator Xa).
> **HNF:** manter o PTTa cerca de 1,5-2,5x o controle.
> **Warfarin:** manter o INR entre 2-3.
> **Demais drogas**: não é necessário

Embolia Gordurosa

Quando?

- Fraturas de ossos longos e da pelve (ricos em MO amarela)

Como?

- Micropartículas de gordura na circulação → obstrução + vasculite em 12-72 horas. As manifestações só ocorrem nesse período!

Clínica?

- Tríade: **HIPOXEMIA + ALTERAÇÃO NEUROLÓGICA + RASH PETEQUIAL**

Tratamento? "Orações fervorosas! Não há muito o que se fazer!"

- *Suporte!*
- *Não usar estatina!*
- *Metilprednisolona (seu uso é questionado)*
- *O importante é a PREVENÇÃO: imobilização precoce + correção cirúrgica de fraturas.*

6. HIPERTENSÃO PULMONAR

Introdução

- Atualmente é definida a partir de uma **PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR MÉDIA > 20MMHG EM REPOUSO**, obtida por cateterização do ventrículo direito.
- Além disso, para os pacientes com **HP pré-capilar** – como ocorre nos casos do grupo 1 da classificação – a definição ainda exige uma **RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR ≥ 3 WU** (unidades Wood).

Classificação

QUADRO 62.1
Classificação da hipertensão pulmonar (*World Health Organization*)

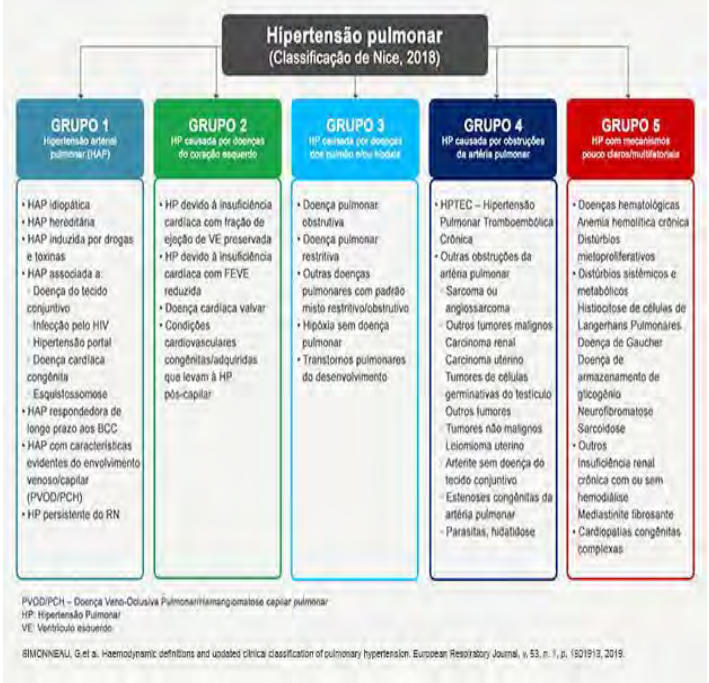
Grupo I – Hipertensão arterial pulmonar
1.1. Idiopática
1.2. Hereditária (mutações no BMPR2 e outras mutações)
1.3. Induzida por drogas ou toxinas
1.4. Associada a:
1.4.1. Doenças do tecido conectivo (esclerose sistêmica, doença mista do tecido conectivo, etc.)
1.4.2. Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)
1.4.3. Hipertensão portal
1.4.4. Doença cardíaca congênita
1.4.5. Esquistossomose

Grupo II – Hipertensão pulmonar devida à doença cardíaca esquerda (disfunção ventricular sistólica, disfunção ventricular diastólica, doenças valvares)

Grupo III – Hipertensão pulmonar secundária à doença pulmonar/hipóxia (doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças intersticiais pulmonares, distúrbios de hipoventilação)

Grupo IV – Hipertensão pulmonar por tromboembolismo crônico ou obstrução das artérias pulmonares

Grupo V – Hipertensão pulmonar sem causas conhecidas ou com etiologia multifatorial: anemia hemolítica crônica, sarcoidose, neurofibromatose



Quadro Clínico

- Os sintomas iniciais são frequentemente leves e inespecíficos – isso faz com que a doença não seja reconhecida até que esteja numa fase avançada.
- O principal sintoma é a **DISPNEIA AOS ESFORÇOS**, pela incapacidade de um aumento adequado do DC durante o exercício. Outros sintomas relacionados ao baixo DC são **FADIGA, FRAQUEZA e SÍNCOPE**. A **PRECORDIALGIA** pode ocorrer por 2 causas: distensão da artéria pulmonar e isquemia miocárdica por baixo DC (reduz perfusão coronariana).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Classificação Funcional

- A NYHA e a OMS usam essa classificação como parâmetro para a tomada de decisões terapêuticas. É uma organização com a mesma ideia da classificação funcional que usamos na insuficiência cardíaca.

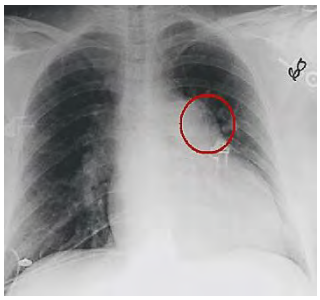
TABELA 108.3 Classificação Funcional da Organização Mundial da Saúde para HP[2]

Classe I	Sem limitação de atividade física. Atividade física ordinária não causa dispneia, fadiga, dor torácica ou quase síncope.
Classe II	Ligeira limitação de atividade física. Confortáveis em repouso. Atividade física ordinária causa dispneia, fadiga, dor torácica ou quase síncope.
Classe III	Acentuada limitação de atividade física. Confortáveis em repouso. Menos que ordinária atividade física causa dispneia, fadiga, dor torácica ou quase síncope.
Classe IV	Incapacidade de realizar qualquer atividade física sem sintomas. Sinais de insuficiência cardíaca direita. Dispneia e fadiga em repouso. Desconforto com qualquer atividade física.

Exame Físico

- **HIPERFONSE DE P2** (componente pulmonar da 2ª bulha) é característica devido ao fechamento valvar contra pressão aumentada das artérias pulmonares. Pode inclusive ter um componente palpável ao exame físico (choque valvar).
- **BATIMENTO DE VD PALPÁVEL e B4 DE** VD só ocorrem quando se instala sobrecarga de VD. A evolução esperada é o aparecimento posterior de B3 de VD e sopro holossistólico de insuficiência tricúspide.
- Naturalmente, com a progressão, podem ficar evidentes **SINAIS DE FALÊNCIA DE VC**, como turgência jugular, hepatomegalia, ascite e edema de MMII.

Exames Complementares



- RX de tórax: abaulamento do 2º arco da silhueta cardíaca a esquerda (tronco pulmonar - foto); dilatação > 16mm na artéria pulmonar direita; redução da vascularização pulmonar periférica; aumento de AD (1º arco cardíaco a direita) e VD (diminuição do espaço retroesternal e 'coração em bota') em casos avançados.
- ECG: sobrecarga de VD (desvio do eixo para direita, relação R/S > 1 em V1, BRD); aumento de AD (onda P alta e apiculada em DII).
- ECO: estima a pressão arterial pulmonar sistólica e avalia causas de hipertensão pulmonar.
- Espirometria: afastar doenças restritivas e DPOC.
- Cintilografia de V/1 ou angioTC: principal utilidade é a diferenciação entre HAP primária e TEP crônico.
- Cateterismo cardíaco: Swan-Ganz para avaliação das pressões do coração direito e da artéria pulmonar está indicada em todos os casos suspeitos de HAP primária.

Diagnóstico

- **Sintomas suspeitos + RX/ECG sugestivos: ECO!**

Como é muito comum que a **INSUFICIÊNCIA TRICÚSPIDE** seja encontrada, a velocidade do jato de regurgitação tricúspide com valores > 2,8ms associam-se a maior probabilidade de HP, principalmente quando associada a outros sinais, como PASP > 40mmHg (> 35mmHg em adultos jovens), dilatação/espessamento/disfunção de VD. Maas... Ainda que a pressão da artéria pulmonar estimada pelo ECO esteja elevada, a confirmação só pode ser feita com exatidão pela cateterização do ventrículo direito.

Assim, sendo o ECO sugestivo de hipertensão, o próximo passo é definir se ela é primária ou não. Cabe pontuar que a HP primária é uma doença extremamente rara e seu tratamento é diferente da maioria das causas de hipertensão pulmonar secundária. Por isso, o diagnóstico de uma causa de hipertensão pulmonar secundária deve ser insistemente buscado, através de exames como prova de função expiratória, TC de tórax (em caso de suspeita de doença intersticial pulmonar) e cintilografia pulmonar (ou angio-TC de artérias pulmonares). Outras causas secundárias que devem ser investigadas são hipertensão porta, colagenoses, uso de anorexígenos e infecção pelo HIV. Se não chegamos a uma causa secundária, o último exame indicado é, de fato, o cateterismo cardíaco, que estabelecerá efetivamente se a HAP é primária ou se existe alguma causa secundária não detectada pelo ecocardiograma.
Concluindo, em muitos pacientes o diagnóstico de HP é feito clinicamente usando uma constelação de achados clínicos e de exames não invasivos. Por exemplo, frequentemente a conclusão diagnóstica é feita em pacientes em HP explicada por uma alteração significativa do coração esquerdo por uma doença pulmonar crônica. Em contraste, outros pacientes necessitarão de um diagnóstico hemodinâmico a partir da cateterização do coração direito, como ocorre na HAP idiopática.

Tratamento

- **OS PACIENTES ASSINTOMÁTICOS (CLASSE FUNCIONAL I) NÃO RECEBEM TRATAMENTO**, mas devem ser monitorados continuamente.
- Naturalmente, o tratamento específico para cada uma das doenças que podem causar hipertensão pulmonar secundária deve ser oferecido.
- Para os casos sintomáticos, medidas gerais incluem **RESTRIÇÃO DE SÓDIO, OXIGENIOTERAPIA, DIURETICOTERAPIA** em caso de indícios de hipervolemia (de forma cautelosa para não reduzir ainda mais o DC). **A ANTICOAGULAÇÃO CRÔNICA** é indicada sobretudo para o grupo 4 (doença tromboembólica) e para pacientes selecionados com a forma primária idiopática ou hereditária, relacionada ao HIV ou a medicamentos.

TRATAMENTO DO GRUPO 1 (HAP)
O tratamento é diferenciado por ser o **ÚNICO GRUPO** em que o tratamento específico da HAP é formalmente recomendado nos casos sintomáticos pela possibilidade de desfechos favoráveis, como aumento de sobrevida, melhora da classe funcional, retardo na progressão da doença e o mais avaliado, que é a melhora no teste de caminhada de 6 minutos.

(*) O TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA HP É PREJUDICIAL PARA OS GRUPOS 2 E 3. No grupo 4, o uso de RIOCIGUAT pode até ser considerado. No grupo 5, a utilidade terapêutica específica ainda é incerta.

- Para a tomada de decisão quanto à seleção do tratamento farmacológico, é importante a realização do **TESTE DA VASORREATIVIDADE AGUDA** a partir da cateterização ventricular direita.

O teste envolve basicamente a administração de um vasodilatador de curta duração seguida de avaliação hemodinâmica. O teste é positivo se houver redução de pelo menos 10mmHg na pressão média da artéria pulmonar, atingindo um valor absoluto < 40mmHg, enquanto o débito cardíaco permanece inalterado ou aumenta.

(1) Pacientes com **teste da vasorreatividade aguda** positivo devem ser inicialmente tratados com bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina, amiodipina ou diltiazem), na maior dose tolerada, tomando cuidado para não reduzir demais a PA. O verapamil é evitado pela maior possibilidade de efeito inotrópico negativo. Atenção! Se o teste da vasorreatividade tiver sido negativo, o uso desses fármacos PIORA os sintomas.
(2) Naqueles pacientes com **teste negativo**, e também naqueles com **teste positivo que não responderam ao tratamento inicial**, podemos tentar outros vasodilatadores. As principais opções disponíveis são os análogos da prostaciclina (epoprostenol, isloprost, treprostinil, selexipag), inibidores da fosfodiesterase (sildenafil ou tadalafil), antagonistas do receptor da endotelina (bosentan, ambrisentan, macitentan), estimulantes da guanilato ciclase (riociguat).

- Para os pacientes em **classes funcionais II e III**, a tendência hoje é começar com a associação **AMBRISENTAN + TADALAFIL. Caso o paciente não queira ou não tolere, é feito MONOTERAPIA com um antagonista de endotelina ou inibidor de fosfodiesterase ou estimulante de guanilato ciclase.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- Para os casos mais graves – **classe funcional III com evidência de progressão rápida de doença e classe funcional IV** – deve ser iniciado uma **ANÁLOGO DE PROSTACICLINA**. O **EPOPROSTENOL** e administrado em infusão venosa contínua; o **ILOPROST** é inalatório; o **TREPROSTINIL** pode ser subcutâneo, intravenoso, oral ou inalatório; e o **SELEXIPAG** é oral.

- **Caso haja progressão ou refratariedade**, devemos **ADICIONAR UM FÁRMACO SEMPRE DE CLASSE DIFERENTE**. Mas, atenção para o fato de que **NÃO SE DEVE ASSOCIAR INIBIDOR DE FOSFODIESTERASE COM ESTIMULANTE DA GUANILATO CICLASE** pelo **risco de HIPOTENSÃO** (ambos têm mecanismo de ação semelhante). Assim, a combinação de tratamento pode chegar até 3 drogas (análogo da prostaciclina + antagonista do receptor da endotelina + inibidor da fosfodiesterase ou estimulante da guanilato ciclase).

- **O único tratamento definitivo é o TRANSPLANTE PULMONAR**. A SEPTOSTOMIA ATRIAL (criação de um shunt interatrial) pode ser tentada para manter o DC nos pacientes com doença grave que esperam pelo transplante.

7. DERRAME PLEURAL

Puncionável? (1) PA > 5cm (2) Lawrell > 1cm (3) > 20% hemitórax
Principal causa? IVE!
Se Lawrell não correr? USG! **Se septado?** Pleuroscopia!
Se empiema? DRENAGEM + mantém ATB!
Se derrame parapneumônico simples (exsudato): SÓ MANTÉM O ATB!
Quando retirar o dreno? (1) melhora clínica e laboratorial (2) drenagem < 50ml/dia (3) reexpansão completa da cavidade
Se não melhorar nem com a drenagem? Deve ser septado... Conduta? Pleuroscopia (diagnóstica e terapêutica)
Manifestações:
- **DISPNEIA, TREPOPNEIA** (dispneia que piora quando o lado do derrame pleural está para cima – ex: derrame a direita que piora com decúbito lateral esquerdo), **DESVIO DO ICTUS E TRAQUEIA, ABOLIÇÃO DO MV E FTV, SUBMACICEZ A PERCUSSÃO, EGOFONIA, SOPRO TUBÁRIO.**
- Sinal de **LEMOS TORRES:** abaulamento expiratório dos últimos espaços intercostais, na face lateral do hemitórax, com os derrames de pequeno e médio volume.
- Sinal de **SIGNORELLI:** som maciço durante a percussão da 7-11ª vértebra, nos grandes derrames.
- Sinal ou fenômeno de **LITTEN:** visualização do diafragma quando faz sua incursão durante a inspiração ou expiração. Na verdade, ele estará abolido nos derrames moderados e volumosos.

SIMPLES	COMPLICADO
EXSUDATO	EXSUDATO - Bacteriologia geralmente POSITIVA - Glicose < 40-60 - pH < 7,2 - LDH > 1.000

Embora sejam os mais utilizados, os critérios de Light podem não ser muito específicos, sobretudo nos pacientes que estão em uso de diuréticos, quando alguns transudatos podem ser interpretados como exsudatos (o líquido fica mais "concentrado"). Nesses casos, o gradiente entre albumina sérica e pleural pode ser útil, sendo < 1,2g/dl nos exsudatos.

Além dos critérios de Light, constituem outros achados que também falam a favor de EXSUDATO:
- Proteína no líquido pleural > 2,9
- Colesterol no líquido pleural > 45
- Proteína (sangue - pleural) < 3,1 (critério útil para dúvida diagnóstica, como em casos de clínica de transudato + critérios de Light de exsudato).
- Albumina (sangue - pleural) < 1,2

Causas:
→ **TRANSUDATO** (principal). Constituem causas de transudato:
- Coração (principal – geralmente derrame bilatera, maior a DIREITA), rim, fígado, tireoide, desnutrição = são as grandes causas de edema generalizado; atelectasia, TEP (20% dos casos)

→ **EXSUDATO:**
- Derrame parapneumônico de pneumonia ou tuberculose (principal), AR, câncer, ruptura de esôfago, pancreatite, quilotórax, TEP (80%)

Diferenciando...
- **Transudato:** não há dificuldade em prova. Paciente cardíaco tem clínica de cardiopata, nefropata tem clínica de nefropata...
- **Exsudato:** em prova, nem sempre é fácil fazer a diferenciação pela clínica. Usamos 3 parâmetros principais:

↓GLICOSE	PNM, AR, neoplasia, ruptura de esôfago
↑AMILASE	Pancreatite, ruptura de esôfago, neoplasia
↑TRIGLICERÍDEOS	Quilotórax

pH < 7,2	Infecções (empiema), neoplasia, rotura de esôfago, artrite reumatoide e colagenoses
Glicose < 60	Infecções (empiema), neoplasia, colagenoses e na artrite reumatoide
Amilase > 200	Pancreatite, rotura de esôfago, neoplasia, gravidez ectópica rota
FR, FAN, Células LE	Colagenoses, artrite reumatoide
Complemento reduzido	Lúpus, artrite reumatoide
Hemácias 5.000	Trauma, câncer, embolia pulmonar
Quiloso (triglicérides > 110)	Tuberculose, lesão do duto torácico (trauma, invasão neoplásica)
ADA > 40-60	Tuberculose

8. PNEUMOTÓRAX

Pneumotórax Espontâneo Primário
- A origem geralmente é a ruptura de pequenas bolhas apicais localizadas dentro ou imediatamente sob a pleura visceral. Contudo, cerca de 50% desses pacientes são **TABAGISTAS.** Após o primeiro episódio, **METADE DOS PACIENTES APRESENTARÁ NOVAMENTE OUTRO QUADRO**.
- O tratamento inicial é a **TORACOSTOMIA** por tubo e drenagem em selo d'água. **Em assintomáticos com pneumotórax < 1/3 (ou < 20% segundo algumas referências) do volume pulmonar, podemos aguardar a reabsorção espontânea do ar**.
- **EM CASO DE EPISÓDIOS RECORRENTES, RECOMENDA-SE A TORACOSCOPIA**, objetivando o grampeamento das paredes das bolhas e abrasão pleural. Outra opção mais invasiva seria a toracotomia. Esses procedimentos evitam a recidiva em quase todos os pacientes.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Pneumotórax Secundário

- Consiste num pneumotórax **não relacionado ao trauma**, porém **associado a presença de alguma pneumopatia**, **QUASE SEMPRE A DPOC**. A patogênese é a mesma descrita acima (ruptura de bolhas), mas o quadro clínico é mais exuberante.

- Dessa forma, é necessário um procedimento mais invasivo que a aspiração simples, sendo a **TORACOSTOMIA COM DRENAGEM EM SELO D'ÁGUA** a opção para o tratamento. **Num segundo momento, deve ser realizada a toracoscopia (ou toracotomia)** objetivando o grampeamento das paredes das bolhas a abrasão plueral. Se o risco cirúrgico for proibitivo, a pleurodese pode ser tentada como forma de tratamento definitivo.

9. MESOTELIOMA PLEURAL

Definição

- É um tumor maligno primário originado das células mesoteliais que revestem as cavidades pleurais, o peritônio e o pericárdico. É o **"CÂNCER DAS CAVIDADES SEROSAS".**

Epidemiologia

- Raro. Associado a **EXPOSIÇÃO PROLONGADA AO ASBESTO** em até 70% dos casos. Faixa etária média de 60-70 anos, **SURGINDO MAIS OU MENOS 30-35 ANOS APÓS A EXPOSIÇÃO**. Outro fator de risco importante é a **EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO IONIZANTE.**

- **NÃO parece ter relação com o tabagismo!**

ATENÇÃO! A ASBESTOSE TAMBÉM AUMENTA O RISCO DE CARCINOMA BRONCOGÊNICO. Inclusive, o câncer de pulmão é + comum que o mesotelioma nos expostos ao asbesto.

Apresentação: inicialmente, o mesotelioma aparece como **pequenos nódulos nas pleuras parietal e visceral,** sendo mais comum na primeira. Em estágios mais avançados, esses nódulos aumentam de tamanho e se fundem, formando uma "couraça" que se estende até as cisuras interlobares e comprime o parênquima pulmonar, encarcerando-o, apesar de pouco invadi-lo diretamente. Do ponto de vista histológico, podemos subdividir o mesotelioma pleural em 3 tipos: epitelioide (60%), sarcomatoide e bifásico (misto).

Quadro Clínico

- O principal sintoma é a **DOR TORÁCICA**, presente em 60-70% dos casos. Outros sintomas são a **DISPNEIA** (25%) e **TOSSE SECA** (20%). Infelizmente, quando aparecem as primeiras manifestações, a doença já está avançada, com sobrevida média de 6-8 meses e que não se altera muito com o tratamento.

- Diversas estruturas intratorácicas também podem ser invadidas, levando a manifestações como **DISFAGIA, ROUQUIDÃO, SOLUÇOS, COMPRESSÃO MEDULAR, ARRITMIAS, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, SÍNDROME DE HORNER/PANCOAST/VEIA CAVA SUPERIOR.**

Diagnóstico

- O achado principal nos exames de imagem é um **DERRAME PLEURAL UNILATERAL DE GRANDE MONTA, Á DIREITA**, em 60% dos casos. Outras alterações comuns, muitas vezes encobertas pelo derrame, são MASSAS PLEURAIS (o tumor propriamente dito). De forma interessante, diferente do que ocorre na maioria dos derrames pleurais, o mesotelioma não causa ou causa pouco desvio das estruturas mediastinais para o lado oposto, em razão da restrição imposta à parede torácica.

O diagnóstico pode ser estabelecido através de **BIÓPSIA PLEURAL ABERTA**, guiada por toracotomia ou videotoracoscopia (sensibilidade de 98%). **A biópsia fechada confirma o diagnóstico em 25% dos casos, enquanto a toracocentese, em 40% dos casos**. Ou seja, é comum que precisemos recorrer à biópsia pleural aberta. No caso da toracocentese, utilizada para coleta de líquido para exame citopatológico, além da baixa sensibilidade, muitas vezes encontramos dificuldade em diferenciar o mesotelioma de um câncer de pulmão com disseminação pleural ou de um adenocarcinoma extratorácico com metástase para pleura. Na maioria dos casos, precisamos do exame de imuno-histoquímica para fazer essa diferenciação.

Estadiamento

Os exames de estadiamento rotineiramente solicitados são **TC e RNM**. A TC é capaz de detectar invasão da parede torácica, arcos costais e estruturas mediastinais, porém apresenta eficácia limitada para detecção de linfonodos comprometidos. A RM deve ser realizada em pacientes com doença potencialmente ressecável, já que é o melhor exame detecção da extensão local da doença, principalmente para diafragma e cavidade peritoneal. O PET pode ser utilizado para detecção de doença extratorácica, porém tem papel limitado quando utilizado isoladamente.

Os sítios mais comuns de disseminação local são a parede torácica (destruição de costelas, levando a retrações), pericárdio (aumento da área cardíaca) e diafragma. A partir do diafragma, o tumor pode se lançar ao peritônio e à cavidade abdominal. As metástases podem se direcionar ao hemitórax contralateral, SNC e outros sítios. A extensão através do diafragma leva à carcinomatose peritoneal e suas complicações, como a obstrução de delgado.

Em cerca de 50% dos pacientes encontramos metástases, mas a causa de óbito mais comum são as complicações da disseminação local. Os pacientes apresentam dificuldade respiratória e dor torácica crescente à medida que o tumor cresce, obliterando o espaço pleural, substituindo o derrame e formando uma "couraça" que limita a expansão pulmonar. Depois, instala-se hipoxemia por shunt no pulmão acometido, que é refratária à oxigenioterapia.

Tratamento

O manejo dos cerca de 20% dos pacientes com doença potencialmente ressecável e limitada a um hemitórax é motivo de controversa. Muitos especialistas recomendam uma abordagem trimodal, com cirurgia seguida por QT e RT. A cirurgia pode ser uma pneumectomia extrapleural (ressecção do pulmão e da pleura) ou apenas uma pleurectomia, na dependência da extensão da doença e da presença de comorbidade ou limitação funcional pulmonar.

A RT pós-operatória melhora o controle local da doença, enquanto a QT reduz o risco de metástase à distância. A questão é que poucos pacientes conseguem completar o tratamento, considerando a sua toxicidade. Em pacientes não candidatos ao tratamento potencialmente curativo, o manejo do derrame pleural pode ser realizado com pleurodese ou pleurectomia por vídeo (poupando o paciente de múltiplas toracocenteses de alívio), enquanto radio e quimioterapia paliativas apresentam eficácia limitada.

Prognóstico

A sobrevida média dos portadores de mesotelioma pleural é baixa, não passando de 1 ano após o diagnóstico. Dois grandes estudos foram realizados para analisar esses fatores e os principais apontados são:

> Envolvimento pleural (em detrimento de pericárdio ou peritoneal);
> LDH > 500
> Performance status ruim
> Dor torácica
> Plaquetas > 400.000
> Histologia não epitelioide
> Idade > 75 anos.
> Sexo masculino
> Leucocitose

10. TUMORES SECUNDÁRIOS DA PLEURA

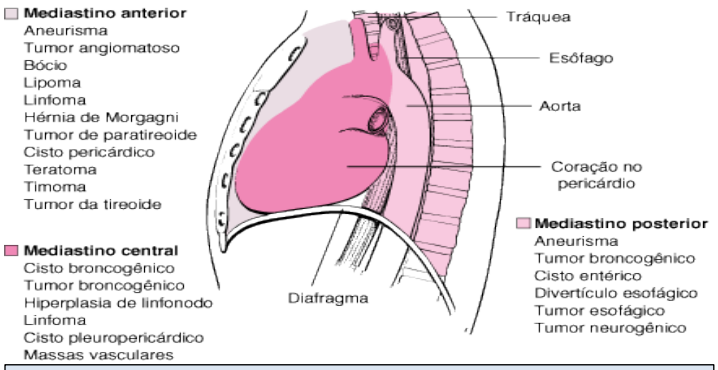
- **OS DERRAMES PLEURAIS ASSOCIADOS A NEOPLASIAS METASTÁTICAS CONSTITUEM O SEGUNDO TIPO MAIS COMUM DE DERRAME PLEURAL EXSUDATIVO**. Cerca de 75% dos derrames neoplásicos secundários são associados a um dos tumores a seguir: **PULMÃO, MAMA e LINFOMA**. A maioria dos pacientes refere dispneia, geralmente desproporcional ao volume do derrame.

O derrame pleural geralmente é classificado como exsudato, sendo rico em células mesoteliais. Na maioria dos carcinomas, o diagnóstico é firmado pelo exame citopatológico do líquido ascítico. Já nos linfomas, a positividade deste exame é mais baixa. É interessante lembrarmos sempre que existem outras causas de derrame pleural em pacientes com câncer de pulmão (atelectasia, pneumonia, obstrução linfática, etc). Como a presença de células neoplásicas no líquido pleural caracteriza esses pacientes como inoperáveis (estágio IV), pelo menos o exame citopatológico deve ser realizado de rotina. Quanto maior a quantidade de líquido e o número de toracocenteses, maior a sensibilidade do exame citopatológico.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

O líquido coletado pode ser centrifugado e incluído em bloco de parafina (coll block), sendo posteriormente cortado em lâminas para análise microscópica. Quando o sítio primário da neoplasia não é conhecido, o exame de imunohistoquímica é útil não só para determinar o provável tumor primário como ainda para fazer o diagnóstico diferencial com mesotelioma. Com exceção dos linfomas, a grande maioria dos portadores de metástases pleurais possui doença incurável. Quando o diagnóstico de metástase pleural já é conhecido, as toracocenteses devem ser realizadas nos pacientes com dispneia apenas para alívio sintomático. Nos pacientes que evoluem com necessidade de múltiplas toracocenteses e ainda possuem expectativa de vida superior a 3 meses, o manejo do derrame pleural pode ser realizado com pleurodese (nfusão de substância esclerosante na cavidade pleural, como talco ou doxiciclina) ou inserção de cateter fino de longa permanência. A pleurectomia (ressecção da pleura) não costuma ser indicada, sendo geralmente restrita ao mesotelioma pleural. Radio e quimioterapia paliativas apresentam eficácia limitada na maioria dos casos.

11. DOENÇAS DO MEDIASTINO



O mediastino corresponde ao espaço anatômico compreendido entre os pulmões no interior da caixa torácica. Ele pode ser dividido em 3 porções anatômicas - anterossuperior, médio e posterior. O conteúdo de cada um dos compartimentos inclui:
> **Anterossuperior:** timo, linfonodos, gordura, porção extrepericárdica da aorta e seus ramos;
> **Médio:** coração, maioria dos grandes vasos, traqueia, brônquios, linfonodos;
> **Posterior**: esôfago, aorta descendente, veias ázigos e hemiázigos, ducto torácico, nervo vago, cadeias simpáticas e linfonodos.

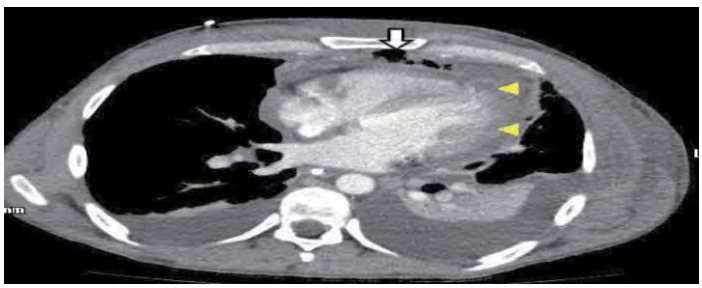
Para prova...

Basicamente lembrar dos 4 T! São os tumores de mediastino anterossuperior, que representam 95% dos casos.

T = TERATOMA
T = TIREOIDE (BÓCIO MERGULHANTE)
T = TIMOMA
T = TERRÍVEL LINFOMA

Mediastinite Aguda

A maioria dos casos de mediastinite aguda se deve à perfuração do esôfago ou ocorre após a esternotomia mediana para cirurgia cardíaca. Os pacientes com ruptura de esôfago geralmente apresentam sintomatologia aguda, com dor torácica e dispneia. A ruptura do esôfago pode ser espontânea (após êmese - síndrome de Boerhaave) ou ocorrer como complicação de um câncer de esôfago, da impactação de um corpo estranho, após uma EDA ou instalação de um balão de Sengstaken-Blakemore. O tratamento consiste na abordagem cirúrgica, com exploração do mediastino, reparo primário da laceração do esôfago e drenagem do espaço pleural e do mediastino.
Já a mediastinite pós-esternotomia mediana ocorre em cerca de 0,4-5% dos pacientes submetidos ao procedimento. Na maioria dos casos ocorre drenagem de secreção purulenta pela ferida operatória. Outra apresentação possível é a sepse acompanhada por alargamento do mediastino. O tratamento inclui drenagem, desbridamento e antibioticoterapia, mas mesmo com tais medidas a mortalidade dessa condição chega a 20%.



Mediastinite Crônica (Fibrosante)

A mediastinite crônica geralmente deve-se à resposta imune exacerbada a uma infecção intratorácica, destacando-se a histoplasmose (principal), seguida pela tuberculose, actinomicose, aspergilose, etc. O uso de metisergida para tratamento de cefaleia é uma causa incomum, assim como a silicose e sarcoidose. Esses pacientes comumente apresentam-se com sinais de compressão de estruturas do mediastino, como veia cava superior e vias respiratórias, ou mesmo paralisia do nervo frênico ou do laringeo recorrente. Além do tratamento específico na mediastinite tuberculosa, nenhum outro tratamento demonstrou benefício nesses pacientes.

Pneumomediastino

O pneumomediastino é caracterizado pela presença de gás no mediastino. As 3 principais causas são:

(1) Ruptura alveolar com dissecção de gás para dentro do mediastino;
(2) Perfuração ou ruptura de esôfago, traqueia ou brônquios principais;
(3) Dissecção do ar proveniente da região cervical ou do abdome para dentro do mediastino.

Os pacientes referem dor torácica subesternal importante, que pode se irradiar para o pescoço ou os braços. O exame físico é caracterizado por 2 sinais clássicos:
(1) **ENFISENA SUBCUTÂNEO** na fúrcula esternal e/ou região supraclavicular;
(2) **SINAL DE HAMMAN** (ruído crepitante ou estalido concomitante aos batimentos cardíacos, mais audível com o paciente em decúbito lateral esquerdo).

O diagnóstico é simples, através da **clínica e RX de tórax**. Geralmente a aspiração do ar com agulha é reservada para os pacientes com sintomas compressivos. Nos demais, o ar no mediastino é absorvido espontaneamente - podemos acelerar um pouco o processo deixando o paciente em oxigenioterapia. A mortalidade do pneumomediastino, quando ocorre isoladamente, é bem mais baixa que a da mediastinite aguda.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

NEFROLOGIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. INTRODUÇÃO

Azotemia

DISFUNÇÃO RENAL = ↓TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR!

Para que haja disfunção renal, deve ocorrer a diminuição da taxa de filtração glomerular. Quanto é a taxa de filtração glomerular normal? 90-120! Então, para eu avaliar se um paciente tem insuficiência renal, preciso avaliar a TFG. Como posso quantificar a função renal?

DOSAGEM DE UREIA E CREATININA:

NECESSITAM DA PERDA DE PELO MENOS METADE (TFG ≤ 50%) DA FUNÇÃO RENAL PARA SE ELEVAREM!

Olha a maldade em prova... Para que tenhamos a elevação de ureia e creatinina, não é qualquer disfunção renal que provoca isso! Devemos perder pelo menos metade da função renal (TFG ≤ 50%).

PODE SER QUE HAJA O AUMENTO SEM A QUEDA DA TFG!

Além disso, existem situações em que podemos ter a elevação destas escórias sem que haja diminuição da TFG. São exemplos:

→ **↑ UREIA SEM ↓TFG: HDA (HIPOVOLEMIA), SEPSE, USO DE CORTICOIDES, ESTADOS HIPERCATABÓLICOS, TETRACICLINAS, DIETAS HIPERPROTEICAS.**

→ **↑CREATININA SEM ↓TFG: RABDOMIÓLISE, PACIENTES MUSCULOSOS, JOVENS, RAÇA NEGRA.**

Lembrem... A creatinina vem da creatina muscular! Quando eu faço a destruição muscular, eu libero a creatina, que vai ser filtrada em creatinina. Imagine um exemplo: em uma vovó magricela, o valor de 1,0 de creatinina pode ser demais pra ela... Se ela mal tem músculo, como vai ter creatinina perto do limite? Agora, imagine um jovem musculoso... 1,49 de creatinina pode ser normal pra ele! É muito músculo... Qual a situação da prática clínica em que há quebra de muito músculo? Rabdomiólise! Ah, mas rabdomiólise leva a insuficiência renal... Leva! Mas não é pela creatinina! É pela mioglobina! Então, repare! A creatinina varia de acordo com o peso do paciente, com a idade, com o sexo... Daí vem a importância da correção desse cálculo: o clearance de creatinina.

O VALOR ISOLADO NÃO NOS INDICA FUNÇÃO RENAL! A FUNÇÃO RENAL SÓ É AVALIADA ATRAVÉS DO CLEARANCE!

Cuidado! O valor isolado de creatinina não nos indica FUNÇÃO RENAL. Em uma questão de prova, dependendo das características do paciente, podemos encontrar injúria renal mesmo com um valor absoluto de creatinina normal. O ideal para medirmos a função é sempre calcular o clearance! Então, em prova, se pintar numa questão idade, peso, sexo e creatinina, você tem que calcular!

CLEARANCE DE CREATININA:

NECESSITA DA PERDA DE 30% (TFG ≤ 70%) DA FUNÇÃO RENAL PARA SE ALTERAR!

O que significa o clearance de uma substância? É o volume do plasma que é lavado daquela substância! Lavado, "clareado". Por isso ele é expresso em ml/minuto. É o volume de plasma que é lavado, clareado! O valor normal varia de 80-150. Mesmo assim, só se altera quando a TFG é < 70%. Ou seja, tenho que perder 30% da função renal para que haja alterações do clearance de creatinina. Para ureia e creatinina séricas aumentarem, essa perda deve ser de 50%. O clearance de creatinina é calculado pela seguinte fórmula:

Cálculo do Clearance estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault*:

$$\frac{[140 - \text{idade } (anos)] \times \text{peso ideal } (Kg)}{([\text{Creat } (mg/dL)] \times 72)}$$

*Para mulheres multiplicar por 0,85

Maldade de prova... Não se esqueça de multiplicar o resultado da fórmula se for mulher! Apesar de consagrada, talvez hoje não seja a melhor para a prática.

Atualmente, as melhores maneiras de avaliarmos o clearance é através das fórmulas CKD-EPI **(!)** e MDRD:

- **CKD-EPI:** leva em consideração **SEXO, IDADE E VALOR DA CREATININA** (desde 2021 foi excluída a categoria RAÇA).
- **MDRD:** é complexa, menos acurada em obesos e em grupos com TFG normal ou próxima do normal.

LEMBRE! Essas formas de mensuração da função renal só servem para diagnóstico e monitoramento da doença renal CRÔNICA, sem qualquer valor nos quadros de injúria renal aguda.

CLEARANCE DE CREATININA (COCKCROFT-GAULT OU MDRD) → SUPERESTIMAM A TFG EM 10-20% E NÃO PODEM SER USADAS PARA IRA!

Entretanto, de qualquer forma, essas equações, apesar de boas, SUPERESTIMAM a TFG em 10-20%. Ou seja, eu fiz o clearance de creatinina pela fórmula de Cockcroft-Gault e deu 50, conservadoramente, essa TFG deve estar em torno de 42, 45... Além disso, não podem ser usadas na para IRA!

MEDIDA ISOLADA DE UREIA CREATININA → ESTIMATIVA APENAS GROSSEIRA DA TFG!

E por que o valor absoluto da creatinina não é linear com a TFG? É simples... A creatinina também é excretada por um outro processo – a secreção tubular. Então, como a creatinina é "lavada" do nosso corpo tanto por filtração, quanto por secreção, o clearance não expressa de forma fidedigna a TFG. A ureia, por sua vez, só é tóxica quando seus níveis atingem > 380. Além disso, 40-50% sofre reabsorção tubular proximal! E qual seria então a forma mais fidedigna de se chegar a TFG? Eu teria que ter uma sustância que fosse "lavada", clareada, exclusivamente por filtração. É o clearance de inulina!

CLEARANCE DE INULINA OU IOTAMALATO:

MELHOR PARÂMETRO PARA ESTIMATIVA DA TFG → EXCRETADA EXCLUSIVAMENTE POR FILTRAÇÃO!

A inulina é excretada EXCLUSIVAMENTE por filtração glomerular e, por isso, constitui-se o melhor parâmetro para estimativa da TFG. Entretanto, não é comum na prática. É mais utilizado em pesquisas.

Proteinúria

É NORMAL A ELIMINAÇÃO DE ATÉ 150MG/DIA (COM < 30MG/DIA DE ALBUMINA)

- ✓ **ATÉ 3,5G: SUBNEFRÓTICA**
- ✓ **> 3,5G: NEFRÓTICA**

Para que ocorra proteinúria, precisamos de uma lesão no glomérulo que permita a sua passagem. É normal que tenhamos a eliminação de até 150mg/dia de proteína. Acima disso, já devemos pensar em dano glomerular. Vamos entender melhor como funciona esse processo: é até normal passarem pelo glomérulo mais de 150mg/dia de proteína (na verdade, podem passar até 1g). O que acontece é que os túbulos renais tem a capacidade de reabsorver a maior parte dessas proteínas que foram filtradas – se eu tenho uma lesão tubular, posso ter um pouco mais de 150mg/dia de proteinúria (mas nunca mais de 1-2g). Então:

→ **PROTEINÚRIA TUBULAR: MENOR QUE 1-2G/DIA.**

→ **PROTEINÚRIA GLOMERULAR: MAIOR QUE 2-3G/DIA.**

→ **PROTEINÚRIA POR HIPERFLUXO: CAUSADA POR MIELOMA MÚLTIPLO** = produção muito grande de proteínas de baixo peso glomerular (hiperprodução e consequente hiperfiltração).

MÉTODO DE RASTREIO INICIAL: DIPSTICK

- Quantifica em cruzes: 1+, 2+, 3+
- Sempre que positivo, é indicado fazer um método quantitativo.
- É específica para ALBUMINA! Não detecta outras proteínas, como a proteína de Bence Jones (por isso a proteinúria no dipstick do mieloma é muito discreta).

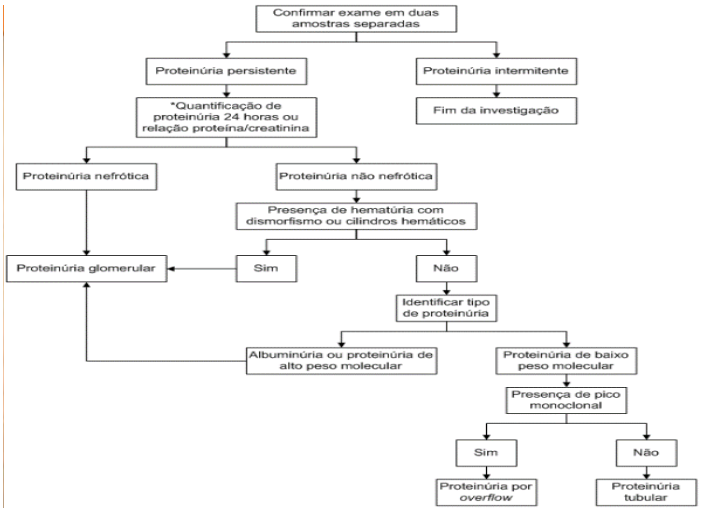
PROTEINÚRIA 24 HORAS

- É o método padrão-ouro, mas há muitas dificuldades na coleta.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

SPOT URINÁRIO

- Solução simples e menos trabalhosa que quantifica a proteinúria de uma forma muito semelhante a proteinúria 24 horas. É baseada na **RELAÇÃO PROTEÍNA/CREATININA (mg/g)** na primeira urina do dia.
- Ex: se o spot urinário mostrar uma relação de 5.000mg de proteína por 1g de creatinina, o paciente deve possuir uma proteinúria equivalente a 5g/dia.



A ALBUMINA É A PRINCIPAL PROTEÍNA NO NOSSO SANGUE → É NORMAL A ELIMINAÇÃO DE ATÉ 30MG/DIA

E qual a principal proteína presente no nosso sangue? A ALBUMINA! Passa alguma coisa de albumina pelo glomérulo? Passa! É normal até 30mg/dia. Então, daqueles 150mg/dia totais que perdemos diariamente, 30mg são de albumina.

IECA E BRA → VASODILATAÇÃO DA ARTERÍOLA EFERENTE → ↓PRESSÃO NOS GLOMÉRULOS → ↓PROTEINÚRIA

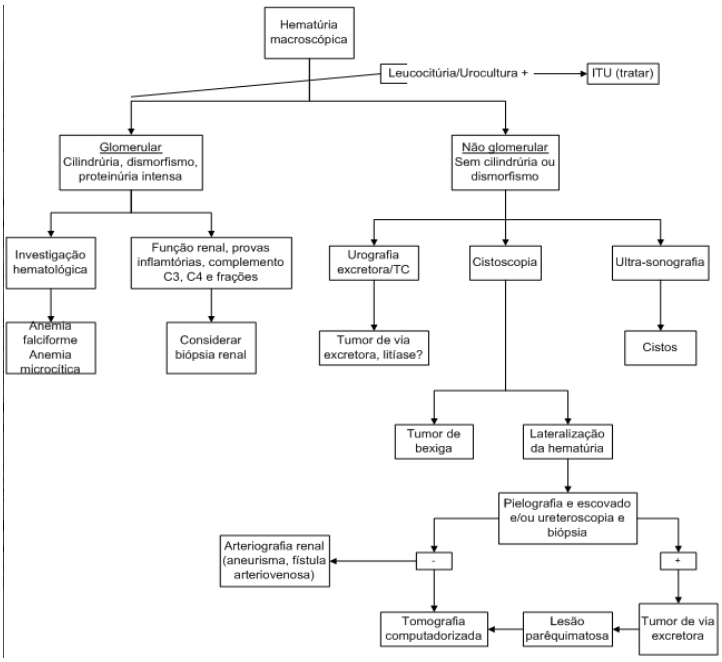
Observação: quais são os medicamentos que diminuem proteinúria? IECA e BRA. Promovem a vasodilatação da arteríola eferente, diminuindo a pressão sobre os glomérulos e a formação do filtrado, diminuindo a quantidade de proteína que extravasa.

Hematúria

Definição: **> 2-5 HEMÁCIAS POR CAMPO DE GRANDE AUMENTO**

Sempre se perguntar: **GLOMÉRULO OU TRATO URINÁRIO?**

- Se **DISMORFIMOS/CILINDROS HEMÁTICOS: glomérulo!**
- Se **coágulo:** geralmente origem no **trato urinário** (uretra, próstata, bexiga, ureter, pelve). A presença de coágulos é patognomônica de hematúria **"pós-renal".** No interior do sistema tubular tem uma enzima chamada uroquinase que exerce função trombolítica e não permite que isso aconteça.



2. SÍNDROMES GLOMERULARES

Síndrome Nefrítica

Definição

- Mesma coisa que "glomerulite" ou GNDA
- Inflamação > **OLIGÚRIA** > Congestão
- Tríade: **HEMATÚRIA + HAS + EDEMA**
- Outros achados: piúria, **CILINDROS HEMÁTICOS** ou piocitários, proteinúria subnefrótica (150mg-3,5g/24h), elevação de ureia e creatinina (se oligúria prolongada)

Obs: os cilindros piocitários (ou leucocitários) podem aparecer na síndrome nefrítica, mas são muito mais característicos de nefrite intersticial.

Entendendo...

3 ESTRUTURAS SÃO IMPORTANTES PARA ENTENDERMOS O GLOMÉRULO → PODÓCITOS, MEMBRANA BASAL GLOMERULAR (única contínua) e ENDOTÉLIO (cheio de fenestras).

NUM EXAME DE IMUNOFLUORESCÊNCIA:

PADRÃO GRANULAR: lesão ENDOTELIAL → decorrente da deposição glomerular de imunocomplexos (como a IgA) e fatores do complemento (como C3) → pensar em Berger, GN membranoproliferativa, LES, etc

PADRÃO LINEAR: lesão de MEMBRANA BASAL → pensar em GOODPASTURE.

Qual o primeiro exame a ser solicitado? URINA EAS!

HEMATÚRIA NÃO GLOMERULAR → HEMÁCIA NORMOCÍTICA!

Na hematúria não-glomerular, a hemácia é bonitinha (normocítica) – não teve que passar pela fenda de filtração defeituosa – exemplo: houve pequena ruptura da parede do ureter e a hemácia passou.

HEMATÚRIA GLOMERULAR → HEMATÚRIA DISMÓRFICA → SÍNDROME NEFRÍTICA!

Na hematúria glomerular, o que causa? Inflamação no glomérulo – síndrome nefrítica! Na hematúria glomerular, as hemácias estão mais deformadas, fragmentadas e hipocrômicas, pois tiveram que passar pela fenda de filtração defeituosa – gera hematúria DISMÓRFICA. Então, HEMATÚRIA DISMÓRFICA = SÍNDROME NEFRÍTICA. Quando solicitamos o exame de urina EAS, devemos também pedir "pesquisa de dismorfismo eritrocitário" para pesquisa de síndrome nefrítica. Se tem hematúria, pede, primeiramente, EAS.

Outros achados...

LEUCOCITÚRIA/PIÚRIA/PROTEINÚRIA LEVE (150MG – 3,5G/24H)

Leucocitúria, piúria (piócitos são leucócitos degradados). É normal eliminar proteína na urina? Sim, nós eliminamos diariamente. Mas o normal é eliminarmos até 150mg/dia. Agora, se temos uma lesão glomerular, vai passar um pouco mais – na síndrome nefrítica, temos uma PROTEINÚRIA LEVE (FAIXA NEFRÍTICA) – DE 150MG A 3,5 G/24H. Acima disso, já é proteinúria na faixa nefrótica. Na criança, ao invés de 3,5g, é acima de 50mg/kg/dia a faixa nefrótica.

CILINDRÚRIA

Além de leucocitúria e piúria, também posso ter CILINDRÚRIA. Em relação aos cilindros, na prática médica, não servem para nada. Mas caem em prova. Todos nós produzimos uma proteína chamada de Tamm-Horsfall, que é produzida na alça de Henle e que se deposita (viaja junto com a urina) no túbulo coletor. Então, em determinado momento, um pedaço pode descamar e pode sair na urina.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **HIALINO = NORMAL, não serve pra nada.**
→ **HEMÁTICO (OU ERITROCITÁRIO) = SÍNDROME NEFRÍTICA (patognomônico).**
→ **GRANULOSO = necrose de túbulos renais (NECROSE TUBULAR AGUDA) – células mortas grudam na proteína.**
→ **LEUCOCITÁRIO = pode ocorrer na síndrome nefrítica, mas é muito característico de NEFRITE INTERSTICIAL.**
→ **CÉREO = provável EVOLUÇÃO DE UM CILINDRO GRANULOSO.**
→ **LARGOS = "CILINDROS DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA"**
→ **GRAXOS = estado de lipidúria – exemplo: SÍNDROME NEFRÓTICA.**
→ **EPITELIAIS = indica lesão tubular renal – exemplo: NECROSE TUBULAR AGUDA E NEFROPATIAS TUBULOINTERSTICIAIS – podem evoluir para cilindros granulosos, por degeneração celular.**

Glomerulonefrite Pós-Estreptocócica (GNPE)

Conceitos:

- Sequela de cepas nefritogênicas de Streptococos beta hemolítico do grupo A (**PYOGENES**) através de uma **FARINGOAMIGDALITE** ou **PIODERMITE**
- Faringoamigdalite: período de incubação de 1-3 semanas/surge em temperaturas mais baixas
- Piodermite: período de incubação de 2-6 semanas/surge em temperaturas mais altas

Quadro Clínico:

- Típico em **CRIANÇAS DE 5-12 ANOS**
- O prognóstico em adultos é MUITO PIOR!
- Apresenta uma síndrome nefrítica PURA (HAS + oligúria + edema)
- Oligúria: até 7 dias
- **QUEDA DO COMPLEMENTO** (principalmente C3): até 8 semanas
- Hematúria microscópica: até 1-2 anos
- Proteinúria leve: 5 anos

> ***Seventy-twOligúria = 72 horas***
> ***C8mplement8 = 8 semanas***
> ***Proteinúria five = 5 anos***
> ***Proteinúri4 nefrótic4 = 4 semanas***
> ***6AS ou 6ematúria macroscópica = 6 semanas***
> ***Hematúr1a m1croscóp1ca = 1 ano.***
> ***Azotemia = acentuada ou prolongada***

Diagnóstico:

"Se essas 4 perguntas forem respondidas, é GNPE!"

1) Houve faringite ou piodermite recente?
2) O período de incubação é compatível?
3) A infecção foi realmente estreptocócica?
- **ASLO** = ausente na piodermite em até 50% dos casos
- **ANTI-DNAse B** = típica de piodermite
- Swab de orofaringe não é uma boa alternativa!

4) Houve queda transitória de C3?
- C3 especialmente. CH50 também.

> ***AsLo** = faringoamigda**L**ite*
> ***Anti-DNAase B** = piodermite*

> ***↓C3 E CH50***
> ***C4 E CQ1 podem estar normais***

Indicações de Biópsia:

- Anúria/insuficiência renal acelerada
- Oligúria > 7 dias (> 72 horas pela SBP)
- Queda do complemento > 8 semanas
- Proteinúria nefrótica
- HAS ou hematúria macroscópica > 6 semanas (SBP)
- Evidência de doença sistêmica (prostração, artrite, pneumonite, etc)

PRÉ-REQUISITOS PARA BIÓPSIA RENAL

- O paciente deve possuir 2 rins, ter coagulograma normal, não estar com infecção urinária ou na pele sobrejacente e não apresentar múltiplas dilatações vasculares (ex: PAN) e/ou císticas (ex: doença policística), bem como não deve ter hidronefrose (dilatação pielocalicial).
- A principal complicação é o SANGRAMENTO. Após o procedimento, recomenda-se observação em leito hospitalar por pelo menos 12h.

Quais os achados na microscopia óptica?

- Glomerulonefrite **PROLIFERATIVA DIFUSA** (achado inespecífico, que também pode estar presente em outras doenças, como LES)

E na microscopia eletrônica?

- **GIBA (HUMPS/CORCOVAS) SUBEPITELIAIS** (específico de GNPE)

Tratamento:

- Repouso relativo + Restrição hidrossalina > Furosemida > Vasodilatadores (hidralazina, antagonista de cálcio, IECA) > Diálise (se necessário)

Fazemos antibiótico?

- **SIM!** Penicilina, macrolídeo

"A princípio, não faz sentido fazer, pois se trata de uma doença imune, e não infecciosa. O ATB não previne GNPE, não evita formas graves de GNPE, mas **ERRADICA AS CEPAS NEFRITOGÊNICAS E EVITA A TRANSMISSÃO**."

Outras causas de Síndrome Nefrítica

- **Endocardite bacteriana subaguda:** pode haver por deposição de imunocomplexos nos rins. Lembrando que isso não pode ocorrer na forma aguda (em 2 semanas, ou o paciente já foi tratado ou já foi a óbito). Pode haver associação com p-ANCA. O tratamento consiste na erradicação da infecção com ATB adequado.
- **Vasculites ANCA+:** granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica e Churg-Strauss.
- **Glomerulopatias por C3:** novo grupo de doenças relacionado a depósitos glomerulares predominantemente ou exclusivamente por C3. É dividida em 2 grupos: (1) **Doença do Depósito Denso**; (2) **Glomerulonefrite por C3**
  - ✓ Antigamente chamada de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo II. Caracterizada por **acúmulos de C3 "EM BANDAS"** (na ausência desse padrão o quadro é simplesmente chamado de GN por C3. Possui causas genéticas. O quadro é de uma síndrome mista. Diagnóstico com biópsia renal + dosagem de complemento (C3 e fator H reduzidos). Tratamento controverso, sem benefício comprovado sobre imunossupressão.
- **Glomerulonefrite membranoproliferativa**: Pode ser primária (idiopática) ou secundária. A causa mais importante é a crioglobulinemia associada a hepatite C. Na MO tem aspecto de "duplo contorno/trilho de trem".

Nefrite Lúpica

- 30-50% dos portadores de LES abre o quadro com manifestações renais e 60-80% desenvolve nefrite em algum momento durante sua evolução.
- Na prática, a biópsia renal costuma ser indicada em todo paciente com diagnóstico de LES que apresenta disfunção renal e/ou exame de urina alterado. O motivo é que a intensidade do tratamento idealmente deve ser pautada de acordo com o tipo de alteração histopatológica presente.

CRITÉRIOS PARA DEFINIR NEFRITE LÚPICA: PROTEINÚRIA > 500MG/24H OU PROTEINÚRIA ≥ 3 NO EAS OU CILINDROS CELULARES.

Lembrando... O ANTICORPO QUE CAUSA LESÃO RENAL É O ANTI-DNA NATIVO! Na nefrite lúpica, temos, caracteristicamente: **ANTI-DNA POSITIVO + ↓COMPLEMENTO.** Pode lesar qualquer lugar do néfron, mas o mais comum é a **GLOMERULOPATIA LÚPICA**. Existe uma classificação. Precisa saber todos? Não... Basta saber 2 (sublinhados): **I:** rins normais – não trata. **II:** mesangial mínima – não trata. **III:** proliferativa focal (GEFS) – corticoide. **VI:** esclerosante (>90% dos glomérulos esclerosados)– TSR.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

IV: PROLIFERATIVA DIFUSA – É A LESÃO GLOMERULAR **+ COMUM** NO LES e TAMBÉM A DE **PIOR PROGNÓSTICO**. Aqui há **SÍNDROME NEFRÍTICA**, podendo ou não ter proteinúria. Trata com **CORTICOIDE + IMUNOSSUPRESSOR (CICLOFOSFAMIDA OU MICOFENOLATO).**

V: MEMBRANOSA – temos que saber 2 coisas: (1) PODE SER A **MANIFESTAÇÃO INICIAL DO LES (SÓ PROTEINÚRIA**, que pode ou não ser nefrótica; SEM HEMATÚRIA); (2) **PODE NÃO TER O ANTI-DNA POSITIVO e ↓COMPLEMENTO** (**EXCEÇÃO!**). O tratamento é com **CORTICOIDE + IECA. Em alguns casos há até melhora espontânea.** Se tiver fatores de mau prognóstico (homem, raça negra, HAS, em piora...), optamos pelo tratamento com **CORTICOIDE + IMUNOSSUPRESSOR.**

FICA ATENTO! Se **PROTEINÚRIA + HEMATÚRIA** = é **PROLIFERATIVA DIFUSA**! Na prova, SE **PROTEINÚRIA PURA**, marca **NEFROPATIA MEMBRANOSA.**

Alterações Urinárias Assintomáticas

Nefropatia por IgA (Doença de Berger)

Conceitos:

- Depósitos de IgA no **MESÂNGIO** dos glomérulos

Quadro Clínico:

- Nefropatia primária mais comum do mundo.
- Típico em **ASIÁTICOS**, **15-40 ANOS**, **LOGO APÓS INFECÇÃO** (ou seja, não há período de incubação) ou **SITUAÇÕES DE ESTRESSE**.
- **HEMATÚRIA MACROSCÓPICA INTERMITENTE** (50%)

"Hematúria > nada > hematúria"

- **HEMATÚRIA MICROSCÓPICA PERSISTENTE** (40%)

"Descoberta ocasionalmente"

- **SÍNDROME NEFRÍTICA** (10%), mas sem queda de complemento e sem período de incubação! Além disso, a IgA sérica está elevada!

"Cai muito em prova, mas não há período de incubação e pode ser deflagrada por fator não estreptocócico. A melhor forma de diferenciar é através do complemento! Aqui, **O COMPLEMENTO NÃO É CONSUMIDO!"**

Diagnóstico:

- Elevação de IgA sérica + depósitos cutâneos de IgA na pele.
- O único método confirmatório é a biópsia renal!

Prognóstico:

"Tudo pode acontecer na doença de Berger"

50-60% TEM EVOLUÇÃO BENIGNA – mantém os achados de hematúria persistente, mas não há piora da função renal.

5% TEM REMISSÃO COMPLETA DA DOENÇA – a doença vem e vai embora.

35% EVOLUEM PARA INSUFICIÊNCIA RENAL com o passar do tempo.

1% EVOLUI COM DESTRUIÇÃO DOS RINS EM POUCAS SEMANAS.

Fatores de mau prognóstico:

SEXO MASCULINO; ↑IDADE; HIPERTENSÃO; PROTEINÚRIA ACIMA DE 1G. *("papai com proteinúria")*

Indicações de Biópsia:

- Proteínua > 1g/dia por > 6 meses (principal), HAS, insuficiência renal

Condições associadas:

- Cirrose, doença celíaca, dermatite herpetiforme, infecção pelo HIV.

Tratamento:

→ Maioria: **CONSERVADOR**

- Se albuminúria: **IECA**
- Estatina, ômega-3 são medidas que ainda estão em estudo

→ Casos graves/refratários: corticoide ± ciclofosfamida

ATENÇÃO!

QUADRO RENAL IGUAL AO DE BERGER + MANCHAS PURPÚRICAS PALPÁVEIS ASSOCIADAS + POLIARTRALGIA e DOR ABDOMINAL: a hipótese diagnóstica é **PÚRPURA DE HENOCH-SCHONLEIN**.

Hematúria Glomerular Benigna

A hematúria benigna é, na verdade, uma doença glomerular, de **ORIGEM FAMILIAR OU ESPORÁDICA**, também conhecida como **"DOENÇA DO ADELGAÇAMENTO DA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR"**

Quando familiar, apresenta uma herança autossômica dominante. É tão comum quanto a doença de Berger. A **BIÓPSIA RENAL COSTUMA SER NORMAL** pela microscopia óptica e de imunofluorescência, mas a microscopia eletrônica revela uma **REDUÇÃO DA ESPESSURA DA MEMBRANA BASAL** (MBG delgada).

É GERALMENTE DIAGNOSTICADA POR EXAMES DE ROTINA (SEDIMENTO URINÁRIO) em **crianças ou adolescentes. Além da hematúria microscópica glomerular (dismórfica), pode haver proteinúria de leve intensidade.**

O prognóstico é ótimo, e a biópsia renal não costuma estar indicada. O médico deve **APENAS ORIENTAR O PACIENTE QUANTO AO SEU CARÁTER BENIGNO.**

Mal de Aport

Também conhecida como **"NEFRITE HEREDITÁRIA".** É uma causa RARA (mas de prognóstico reservado) de **HEMATÚRIA ASSINTOMÁTICA EM CRIANÇAS**. É uma doença **GENÉTICA,** com herança dominante ligada ao X. O defeito básico está na cadeia alfa-5 do colágeno tipo IV. É comum nas provas de residência.

Trata-se de um distúrbio genético multissistêmico, caracterizado por **SURDEZ NEUROSSENSORIAL, ANORMALIDADES OFTALMOLÓGICAS, HEMATÚRIA GLOMERULAR e INSUFICIÊNCIA RENAL PROGRESSIVA**.

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva (GNRP)

"Biópsia = CRESCENTES ("proliferação extracapilar") em MAIS DE 50% dos glomérulos"

SÍNDROME NEFRÍTICA QUE EVOLUI DE FORMA RÁPIDA E PROGRESSIVA PARA INSUFICIÊNCIA RENAL TERMINAL COM NECESSIDADE DE DIÁLISE E CORTICOIDE DIÁRIO → ALTERAÇÃO IRREVERSÍVEL!

Tipos:

- **Tipo 1: anticorpos anti-MB** (Goodpasture) = padrão LINEAR na IF
- **Tipo 2: lesão renal por imunocomplexos** (LES) = padrão GRANULAR na IF
- **Tipo 3:** lesão por **poucos complexos imunes/paucimunes** (vasculites ANCA +, como Wegener, Churg-Strauss, poliangeíte microscópica) = padrão POUCO VISÍVEL na IF

Doença de Goodpasture

- Clássica **síndrome pulmão-rim** (hemorragia pulmonar + glomerulonefrite).

Obs: a principal causa de síndrome pulmão-rim é a leptospirose!

- Se houver acometimento somente renal: **SÍNDROME DO ANTICORPO ANTI-MBG** (+ comum em mulheres mais velhas) → o transplante renal é factível e se recomendado devemos esperar níveis de anti-MBG suprimidos por pelo menos 6 meses.
- As **PRIMEIRAS** manifestações costumam ser **PULMONARES!**
- **Anti-MBG positivo em 90% dos casos**.
- **Complemento NORMAL!**
- 10-20% dos pacientes tem **ANCA positivo!**
- Padrão **LINEAR** na imunofluorescência
- Tratamento: corticoide + ciclofosfamida ou azatioprina. Se quadro agudo: plasmaférese (padrão-ouro)

ATENÇÃO!

Primeiro faz a pulsoterapia! Depois faz a biópsia!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

O complemento na síndrome nefrítica...

GNPE	↓
INFECÇÃO, SEM GNPE	↓
GN POR LES	↓
BERGER	NORMAL
GOODPASTURE	NORMAL
VASCULITES	NORMAL

Trombose Glomerular

A PRINCIPAL REPRESENTANTE É A SHU!

"Diarreia por E.coli > Toxina O157H7 > Trombo no glomérulo > anemia microanciopática com esquizócitos + uremia + plaquetopenia por consumo

- SHU: **HEMÓLISE (ESQUIZÓCITOS) + UREMIA + PLAQUETOPENIA**
- Surge após infecção por **E. COLI (O157H7)**
- Geralmente **CRIANÇAS!** Criança com insuficiência renal = pensar em SHU!
- É **AUTOLIMITADA!** Não tem tratamento específico! **NÃO SE DEVE PRESCREVER ANTIBIÓTICO!**

PTT	*SHU*
Paciente típico: ***ADULTA***	*Paciente típico:* ***CRIANÇA***
Etiologia: ***↓ADAMTS 13***	*Etiologia:* ***E.COLI O157:H7***
Anemia hemolítica + Trombocitopenia + ***ALTERAÇÃO NEUROLÓGICA***	*Anemia hemolítica + Trombocitopenia +* ***INSUFICIÊNCIA RENAL***
Pródromos: ***DOR ABDOMINAL***	*Pródromos:* ***DIARREIA***
Tratamento: ***PLASMAFÉRESE***	*Tratamento:* ***SUPORTE***

- PTT é o principal diagnóstico diferencial! O diagnóstico requer a dosagem da atividade plasmática da ADAMTS 13 (se positivo, trata-se da forma autoimune; se negativo, trata-se da deficiência genética. Na forma autoimune, o tratamento consiste em plasmaférese diária por aproximadamente 2 semanas. Na forma genética, o tratamento consiste apenas em reposição de plasma fresco (que contém ADAMTS 13).
- **IMPORTANTE! Se aparecer um adulto com quadro de SHU em prova, TEM QUE FAZER PLASMAFÉRESE, pela dificuldade de se descartar PTT!**

Síndrome Nefrótica

Definição:

→ **PROTEINÚRIA > 3-3,5G/DIA** (criança: > 50mg/kg/dia)

- **ALBUMINA:** edema* por redução da pressão oncótica
- **ANTITROMBINA III**: trombose
- **IMUNOGLOBULINAS** (principalmente IgG): susceptível a infecções por germes encapsulados (principalmente pneumococo) → PERITONITE PRIMÁRIA é o sítio mais frequente.
- **TRANSFERRINA:** anemia resistente a reposição de ferro

CUIDADO!

- A alfa-2-globulina é a única proteína que não está diminuída!

(*) Principais características do edema:

- Matinal/peri-orbitário com tendência à hipovolemia = evitar diuréticos (pode usar, mas caso isso seja feito, que seja com cautela)
- É comum a anasarca

→ **LIPIDÚRIA**

- **CILINDROS GRAXOS**

"Diante da queda de albumina, o fígado tenta compensar essa perda através da produção de lipoproteínas."

- Risco maior de **ATEROSCLEROSE/DISLIPIDEMIA**

Quadro Clínico:

"Edema + Hipoalbuminemia + Complicações"

→ Infecções: principalmente pneumocócica
→ Aterogênese acelerada: doença cardiovascular concomitante
→ Trombose venosa profunda: pode acontecer em VEIA RENAL*

(*) Nos casos de trombose de veia renal...

- Pensar em **HIPERNEFROMA e SÍNDROME NEFRÓTICA** (e amiloidose/trombofilias/desidratação/doenças de retroperitônio)
- Clínica: **DOR LOMBAR, HEMATÚRIA, PIORA DA PROTEINÚRIA, AUMENTO DE UREIA E CREATININA**
- Quando é unilateral, o lado mais acometido é o esquerdo (provavelmente pelo fato de a veia renal esquerda ser mais longa do que a direita, devido à sua distância até a veia cava inferior ser maior).
- Diante da suspeita, pedir **DOPPLER** e, se quiser ou precisar, acrescentar **ANGIOTC OU ANGIORNM**
- Em homem: **VARICOCELE SÚBITA À ESQUERDA** (a veia testicular esquerda é tributária da veia renal esquerda).
- **Causas: "AS DUAS ÚLTIMAS (MEMBRANOSA E MESANGIOCAPILAR) + AMILOIDOSE"**
- **Tratamento: ANTICOAGULAÇÃO PLENA E CONTROLE DA DOENÇA DE BASE**. Nos casos graves (ex: franca IRA em TVR bilateral grave) pode-se recorrer a trombólise endovascular. Em casos refratários a nefrectomia de urgência pode ser usada para evitar maiores complicações, como TEP. Em ambos os procedimentos costuma-se implantar um filtro de veia cava inferior, afim de evitar o TEP periprocedural.

OBS: LINHAS DE MUEHRCKE → linhas transversais de tonalidade esbranquiçada (leuconiquia estriada) também podem aparecer. Surgem em pacientes com hipoproteinemia e naqueles submetidos a QT.

ATENÇÃO! SÍNDROME NEFRÓTICA = SINÔNIMO DE BIÓPSIA RENAL!

"As duas únicas exceções são: lesão mínima em crianças e DM"

Lesão Mínima

- Típica de **CRIANÇAS**
- **FUSÃO E RETRAÇÃO DOS PROCESSOS PODOCITÁRIOS**
- **RESPOSTA DRAMÁTICA AO CORTICOIDE**
- Tendência a melhora espontânea: "proteinúria > nada > proteinúria"
- Em adultos é comum a **NEFROSARCA** (edema intrarrenal) que responde bem a diureticoterapia de alça + albumina.
- Associação com **AINES E LINFOMA DE HODGKIN**
- É tão típica que dispensa biópsia
- Pode complicar com **PERITONITE POR PNEUMOCOCO**
- **NÃO CONSOME COMPLEMENTO**
- O tratamento consiste na corticoterapia em dose imunossupressora (**PREDNISONA 1MG/KG/DIA**). Considera-se **NÃO-RESPONDEDOR** o adulto que **não reduz a proteinúria APÓS 4 MESES de corticoterapia**. A resistência ao tratamento indica nova biópsia renal, pois possivelmente se trata de GESF não identificada na primeira biópsia.

GEFS

- **PRINCIPAL CAUSA EM ADULTOS** (principalmente em negros)
- Esclerose de **< 50% DOS GLOMÉRULOS**
- Relação com mutações no **gene da APOL1**
- Se não é Hodgkin, AINES, neoplasia oculta, hepatite B, captopril, sais de ouro, D-penicilamina ou hepatite C: é GEFS
- **NÃO HÁ CONSUMO DO COMPLEMENTO**
- A GESF primária tem mau prognóstico, levando a falência renal irreversível em cerca de metade dos pacientes em 6-8 anos.
- O tratamento é feito com **CORTICOTERAPIA** prolongada, mas a taxa de resposta é menor que a DLM. Para reduzir proteinúria: **IECA/BRA.**
- Transplante renal é factível, mas a taxa de recidiva e perda do enxerto é alta.
- Recidiva da GESF primária após transplante renal indica plasmaferese.
- Nos casos de GESF secundária: tratar doença de base + IECA/BRA para proteinúria. Não há benefício com imunossupressores.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Nefropatia Membranosa

- 2ª causa mais comum em adultos
- Se primária: associação com **ANTI-PLA2R** (patognomônico – se positivo, dispensa até biópsia).
- É a **MAIS ASSOCIADA A EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS**!
- Associação com **NEOPLASIA, HEPATITE B, CAPTOPRIL, SAIS DE OURO E D-PENICILAMINA**
- Pode ser o **SINAL INICIAL DO LES** e causar **TROMBOSE DE VEIA RENAL**
- Achado histológico: **ESPESSAMENTO DA MEMBRANA BASAL**
- Tratamento: **NADA (OU TENTAR CORTICOIDE). NÃO CONSOME COMPLEMENTO**.

GN Mesangiocapilar ou Membranoproliferativa

- Mais comum em criança/adulto jovem
- Achado histológico: **EXPANSÃO MESANGIAL E DUPLO CONTORNO**
- Importante **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM GNPE** (pode levar à hematúria, estar associada à infecção estreptocócica e consome complemento), mas aqui há **PROTEINÚRIA NEFRÓTICA E O COMPLEMENTO É CONSUMIDO POR MAIS DE 8 SEMANAS**
- Associação com **HEPATITE C**
- Tratamento: depende da causa
- Pode complicar com trombose de veia renal
- **CONSOME COMPLEMENTO** (única)

Nefropatia Diabética

1ª OU 2ª CAUSA DE IRC NO MUNDO

Qual o tipo de diabetes que mais causa nefropatia diabética? A PROPORÇÃO É IGUAL!

É uma **CAUSA SECUNDÁRIA DA GEFS → O PACIENTE DIABÉTICO EVOLUI COM NEFROPATIA EM MAIS OU MENOS 10 ANOS.**

- Principais fatores de risco: etnia (negros e ilhas do pacífico), magnitude da hiperglicemia, HAS, tabagismo, dislipidemia e história familiar de ND.

- Dado interessante: se não desenvolveu ND após 3 décadas de doença, NÃO VAI MAIS DESENVOLVER!

A evolução é a seguinte...

(1) HIPERFLUXO:

- O excesso de glicose aumenta a pressão oncótica, assim como a albumina.
- Também há um processo conhecido como glicosilação proteica → a glicose começa a modificar proteínas. Essas proteínas modificadas danificam o rim - ocorre expansão do mesângio e espessamento da membrana basal + **AUMENTO DO TAMANHO DOS RINS** (exceção! Na maioria das vezes o rim do paciente com DRC é pequeno).
- Aqui, **AINDA NÃO HÁ LESÃO RENAL**!

(2) MICROALBUMINÚRIA:

- Representa o **INÍCIO DA LESÃO RENAL**! Consiste na **PERDA DE ALBUMINA EM PEQUENA QUANTIDADE (30 – 300MG/DIA).**
- Exame **PADRÃO-OURO** para detectar: **URINA 24H**
- Exame mais utilizado na prática: **AMOSTRA ALEATÓRIA → RELAÇÃO ALBUMINA/CREATININA > 30 = MICROALBUMINÚRIA!**
- **O EAS NÃO DETECTA**!
- **TEM QUE TRATAR**! Seja diabético/hipertenso ou não, tem que fazer **IECA**!
- O **RISCO CARDIOVASCULAR** de quem tem microalbuminúria é **5X MAIOR.**
- **Quando iniciar o rastreamento? SE DM1: 5 ANOS APÓS O DIAGNÓSTICO**; **SE DM2: NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO.**

→ **Se < 30: REPETE ANUALMENTE (VALE PARA DM1 E DM2)**

→ **Se > 30: TRATA!**

(3) PROTEINÚRIA:

- Aqui sim, **PODEMOS IDENTIFICAR NO EAS** (mas o rim já está furado...). Nesse caso, não tem jeito... **O PACIENTE VAI EVOLUIR PARA INSUFICIÊNCIA RENAL.** O que podemos fazer é RETARDAR O PROCESSO.
- Há **LESÃO RENAL DIABÉTICA DECLARADA**: **HAS, EDEMA, RETINOPATIA** → O paciente passa a ser hipertenso – é uma **HAS DE ORIGEM RENAL**! "Um diabético que virou hipertenso"
- **SE TEM RETINOPATIA TAMBÉM TEM NEFROPATIA!** Paciente tem retinopatia? Se sim, então ele também tem nefropatia = isso é GEFS!
- **TEM QUE USAR IECA/BRA! Vale** a pena passar IECA ou BRA? Sim... Ainda mais agora que o paciente se torna hipertenso!
- Recentemente, os inibidores do SGLT-2 também mostraram atrasar a evolução da DN estabelecida de maneira independente, por reduzirem o fluxo sanguíneo na arteríola aferente do glomérulo (ao bloquearem a reabsorção de sódio no TCP, aumentam o aporte distal de sódio; devido ao chamado feedback tubuloglomerular, este maior aporte de sódio estimula a vasoconstrição da arteríola aferente).
- **TODO PORTADOR DE DN** (na ausência de contraindicações), **DEVE RECEBER PELO MENOS UM IECA/BRA e TAMBÉM UM INIBIDOR DO SGLT-2 (!!!)** A principal contraindicação aos ISGLT-2 é TFG < 30.
- Detalhe importante: a partir do momento que a ND já está instalada, o controle pressórico e de proteinúria passa a ser mais importante que o controle glicêmico.

(4) AUMENTO DA CREATININA:

- **INSUFICIÊNCIA RENAL FINAL** (colapso e esclerose dos glomérulos).
- **SE CREATININA > 3 OU 4 = RETIRAR IECA.** A partir destes valores, a insuficiência renal é tão importante, que a redução da sobrecarga glomerular é nociva – você piora a insuficiência renal quando diminui a formação do filtrado.

QUAIS SÃO OS OBJETIVOS PRIMÁRIOS DO TRATAMENTO?

HEMOGLOBINA GLICADA < 7%

IECA OU BRA EM PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA

PA < 130 x 80

CUIDADO! NO DIABÉTICO EXISTEM DOIS TIPOS DE GEFS: FOCAL OU DIFUSA!

FOCAL: tem o nome de **GLOMERULOESCLEROSE NODULAR OU KIMMESTIEL WILSON** (ou, simplesmente, focal).

DIFUSA: tem o nome de **GLOMERULOESCLEROSE DIFUSA.**

→ **Qual a apresentação mais comum? DIFUSA**

→ **Qual a apresentação mais específica? NODULAR**

TAMBÉM PODE CAUSAR HIPOALDOSTERONISMO HIPORRENINÊMICO → ACIDOSE TUBULAR TIPO IV

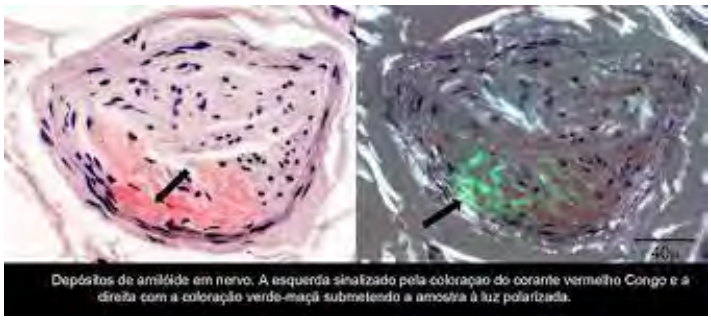
Além, de o diabetes causar glomerulopatias renais, ele também pode acometer os túbulos. A doença tubular renal é um marcador de diabetes, e quando você inicia a doença no túbulo... Onde é produzida a renina? No túbulo! Então, o paciente tem uma incapacidade de produzir renina - se não tem renina... O sistema não é renina, angiotensina e aldosterona? Se cair a quantidade de renina, cai a quantidade de aldosterona! Surge um hipoaldosteronismo. Qual o motivo dele? Hiporreninêmico, causado por diabetes que gerou lesão tubular!

Então... RIM X DM: (1) AUMENTO DO TAMANHO DO RIM; (2) NECROSE DE PAPILA; (3) ACIDOSE TUBULAR TIPO IV (HIPOALDOSTERONISMO HIPORRENINÊMICO)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Amiloidose Renal

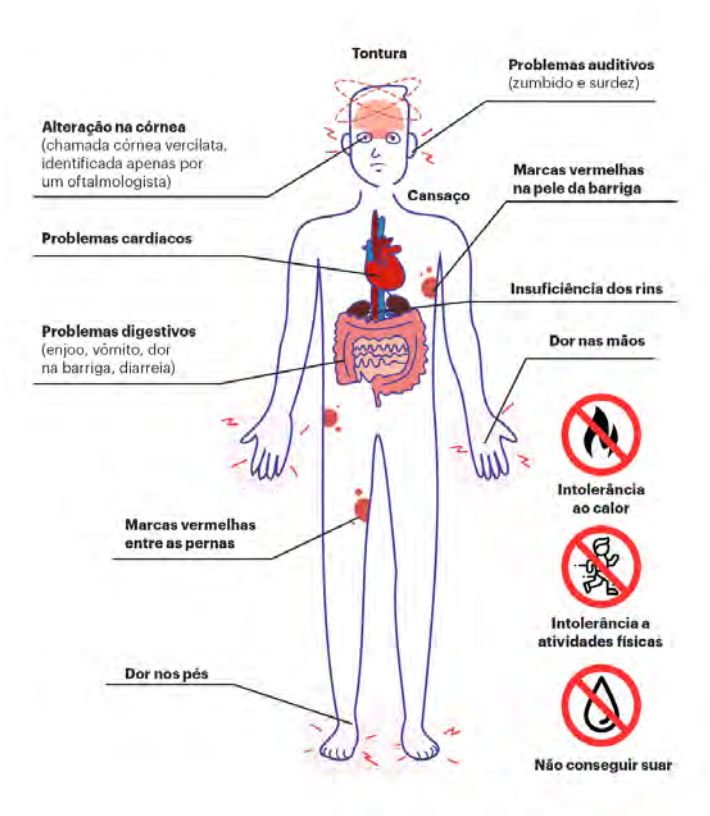
- Pode ser primária ou secundária (associada à inflamação crônica);
- Consiste no depósito das fibrilas amiloides nos tecidos = VISTOS APENAS EM BIÓPSIA = **VERMELHO DO CONGO**.
- Cursa com **SÍNDROME NEFRÓTICA DE PROTEINÚRIA INTENSA.**
- Pode gerar **TROMBOSE DE VEIA RENAL** ("as duas últimas + amiloidose).
- **O RIM ESTÁ AUMENTADO DE TAMANHO.**



Depósitos de amilóide em nervo. À esquerda sinalizado pela coloração do corante vermelho Congo e à direita com a coloração verde-maçã submetendo a amostra à luz polarizada.

Doença de Fabry

- Erro inato do metabolismo ligado ao cromossomo X (predomina em homens), caracterizada pela **DEFICIÊNCIA DE ALFAGALACTOSIDASE A**, que leva ao **ACÚMULO DE VACÚOLOS COM GLOBOTRIAOSILCERAMIDA**, lesando vários órgãos, incluindo os rins.
- Na MO vemos os chamados **CORPOS ZEBRA** (vacúolos preenchidos por camadas eletrodensas paralelas).
- Quadro: **SÍNDROME NEFRÓTICA E DRC PROGRESSIVA A PARTIR DA TERCEIRA DÉCADA DE VIDA.**
- Também acomete **CORAÇÃO E CÉREBRO** e o paciente costuma ter uma morte prematura (por volta dos 50 anos).
- **HOJE JÁ É POSSÍVEL REPOR A ENZIMA FALTANTE**, o que melhora a doença desde que o tratamento seja instituído precocemente.



Nefropatia pelo HIV

- Causa a chamada **GESF COLAPSANTE**
- Os **RINS PODEM SER DE TAMANHO NORMAL OU AUMENTADO.**
- O tratamento é com TARV.

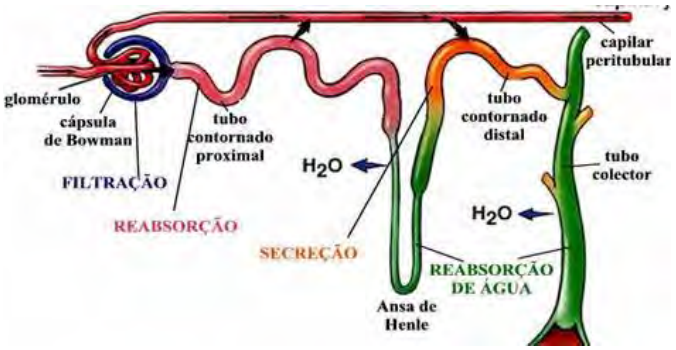
3. DOENÇAS TUBULOINTERSTICIAIS

O que fazem, então, os túbulos?

- **REABSORÇÃO do filtrado glomerular (98%)**
- **SECREÇÃO ativa de escórias e eletrólitos**

Constituem as doenças tubulares:

1. **Necrose Tubular Aguda (NTA)**
2. **Nefrite Intersticial Aguda (NIA)**
3. **Nefrite Intersticial Crônica (NIC)**
4. **Necrose de Papila;**
5. **Distúrbios Segmentares do Néfron.**



Necrose Tubular Aguda

Introdução

AGRESSÃO A CÉLULAS TUBULARES → SE DESPRENDEM → FORMAM PLUGS OBSTRUTIVOS → INTERFEREM NA REABSORÇÃO E NA FILTRAÇÃO → OLIGÚRIA E INSUFICIÊNCIA RENAL

É uma síndrome tubular difusa/generalizada em que, agudamente, todas as células do epitélio tubular entram em falência, morrendo, descamando e podendo obstruir a luz do túbulo. Muitas vezes, o paciente acaba evoluindo com insuficiência renal + OLIGÚRIA, pois o filtrado que está sendo produzido não está sendo eliminado, graças ao 'plug' de células epiteliais que descamaram e obstruíram o túbulo. E olha só que interessante: a doença está longe do glomérulo... Mas, mesmo assim, eu tenho DIMINUIÇÃO DA TFG! Não tem doença do glomérulo, mas há uma dificuldade do glomérulo em filtrar!

TAMBÉM EXISTE A FORMA NÃO OLIGÚRICA → AUSÊNCIA DE CILINDROS GRANULOSOS

Um detalhe interessante é que alguns pacientes que possuem NTA não possuem oligúria... Isso é mais frequente nas NTA nefrotóxicas (exposição do néfron à alguma toxina). Pode até haver poliúria... Exceção da exceção. O exame da bioquímica urinária, nesses casos, é igual, exceto pelo fato de NÃO HAVER cilindros granulosos pigmentares, haja vista que não houve necrose e descamação de um grande número de células.

Etiologia

CAUSAS ISQUÊMICAS

Em casos de IRA pré-renal que não foram solucionadas em tempo hábil com restauração de volume, a história natural é que o paciente evolua para necrose tubular aguda.

Então, a principal causa de NTA é a síndrome do **CHOQUE CIRCULATÓRIO – HEMORRAGIAS, SEPSE, GRANDE QUEIMADO, SIRS, CONTRASTE IODADO** (provoca vasoconstrição renal), etc.

CAUSAS TÓXICAS

AMINOGLICOSÍDEOS, ANFOTERICINA B, RABDOMIÓLISE (via MIOGLOBINA), CONTRASTE IODADO

Situações que podem levar a rabdomiólise: uso de estatinas, trauma (esmagamento muscular), queimadura elétrica, acidente ofídico (o veneno da cascavel faz destruição muscular). Fique atento para essas situações na prova! Repare que o contraste iodado faz NTA por dois mecanismos: isquêmico, porque faz vasoconstrição renal, e tóxico, porque lesa diretamente o túbulo.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quadro Clínico

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA OLIGÚRICA + EXPOSIÇÃO A ALGUM PERSONAGEM

Como é que vou encontrar na prova uma questão de necrose tubular aguda? Será sempre um paciente que desenvolveu insuficiência renal rapidamente (geralmente a forma oligúrica) + exposição a algum dos personagens: contraste iodado, queimadura, sepse, hemorragia, rabdomiólise...

Diagnóstico

O GRANDE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL É COM A IRA PRÉ-RENAL! "HIPOTENSÃO + LESÃO RENAL"

TABELA 84.5 Avaliação da função tubular na IRA pré-renal e NTA

Índice	IRA pré-renal	NTA
Sedimento urinário	Cilindros hialinos	Anormal
Densidade urinária	> 1,020	~ 1,010
Osmolaridade urinária	> 500 mOsm	< 350 mOsm
Sódio urinário	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L
Relação Ur/Cr plasmática	> 40	20-30
Excreção fracional de sódio (%)	< 1	> 2

Particularidades na interpretação dos índices: (a) nenhum deles é completamente sensível ou específico na diferenciação de IRA pré-renal e NTA; (b) existe um contínuo entre as duas situações, e os índices foram estabelecidos em pacientes com condições bem determinadas, havendo uma área de imprecisão; (c) Ur/Cr, relação ureia/creatinina.

Geralmente é isso que costuma aparecer em prova... O grande diagnóstico diferencial é a insuficiência aguda pré-renal. É o meio do caminho da história natural da NTA! Quem diz quem é quem é a bioquímica urinária... Vamos pensar! O cara tá hipotenso... O que eu mais preciso nesse momento, independente se IRA pré-renal ou NTA, é que o rim ajude esse cara reabsorva mais sódio e mais água para subir essa pressão. O problema é que na NTA o túbulo não faz isso! Ele morreu! Ele não reabsorve água e sódio! Na IRA pré-renal, ele ainda está íntegro e faz isso normalmente! A gente já pode deduzir que a urina do paciente com NTA vai ter MUITO SÓDIO E MUITA ÁGUA! Dessa forma você entende o comportamento dos parâmetros laboratoriais...

→ SÓDIO URINÁRIO ALTO (> 40 MEQ/LITRO).

Na IRA pré-renal, o sódio continua sendo reabsorvido... E como o paciente precisa de sódio pois está hipotenso, vai haver muita reabsorção! O sódio urinário vai estar baixo (< 20mEq/litro).

→ FE_{Na} ALTA (> 1%) "Parâmetro mais fidedigno para diferenciação com IRA pré-renal"

É o mesmo pensamento! Como vai estar a fração de excreção do sódio no paciente com NTA? Alta! O túbulo não reabsorve... Como vai estar na IRA pré-renal? Baixa (< 1%)!

→ OSMOLARIDADE URINÁRIA BAIXA (< 350 MOSM/LITRO) E DENSIDADE URINÁRIA BAIXA (< 1.015)

Esses dois eu discuto em conjunto porque a osmolaridade e a densidade urinária tem total relação com a concentração da urina! Se a urina estiver muito concentrada, elas sobem; se estiver muito diluída, elas diminuem! Se na IRA pré-renal água é reabsorvida, você concentra essa urina e a osmolaridade e densidade ficam altas (> 1020 e > 500)! Se na NTA a água não é absorvida, a urina fica diluída, com osmolaridade e densidade baixas!

→ CILINDROS EPITELIAIS GRANULOSOS PIGMENTARES

Num exame de urina EAS, se você encontrar, é NTA!

Tratamento

SUPORTE → NÃO HÁ COMO ACELERAR A REGENERAÇÃO DOS TÚBULOS → OCORRE DE FORMA ESPONTÂNEA (7-21 DIAS)

NÃO HÁ como acelerar a regeneração dos túbulos! Essa regeneração geralmente ocorre em 7-21 dias, de maneira espontânea. A terapêutica que a gente adota é suporte (diálise, se necessário).

O IDEAL É A PREVENÇÃO!

Em algumas situações eu consigo perceber o risco da NTA... Por exemplo, existem formas de prevenir a chamada "nefropatia pelo contraste". Veremos com mais detalhes em outra ocasião!

Nefrite Intersticial Aguda

Causas:

- **ALERGIA MEDICAMENTOSA** (**b**eta-lactâmicos, **A**INE/alopurinol, **s**ulfa, **r**ifampcina, derivados do 5-ASA, IBP), infecção, autoimune

IMPORTANTE! No caso de **AINES,** existem algumas peculiaridades importantes: (1) **o quadro pode aparecer SEMANAS (e não dias) após a exposição à droga**; (2) o infiltrado tecidual é composto **PREDOMINANTEMENTE POR LINFÓCITOS** (e não eosinófilos); (3) costuma haver **PROTEINÚRIA NEFRÓTICA**, devido a coexistência de doença glomerular de lesões mínimas.

Clínica:

"Ocorrem pela compressão tubular gerada pela inflamação"

- Insuficiência renal **OLIGÚRICA** + dor lombar + febre + **RASH**

Laboratório:

- Elevação de ureia e creatinina
- Hematúria não dismórfica
- Proteinúria subnefrótica
- **PIÚRIA/CILINDROS LEUCOCITÁRIOS**
- **EOSINOFILIA/EOSINOFILÚRIA*/↑IGE**

(*) O melhor método para identificar é o de HANSEL

Obs: o padrão-ouro para o diagnóstico é a BIÓPSIA, que em geral não é feita. A rápida melhora após a retirada do agente ofensivo (em geral dentro de 1 semana) corrobora o diagnóstico e dispensa a necessidade de bx. Está só será indicada se o quadro persistir > 1 semana após a retirada da droga e/ou apresentar qualquer característica atípica, ou seja, manifestações que não pertençam a síndrome clássica descrita acima.

Tratamento:

- Eliminar o fator causal
- **CORTICOIDE SE NECESSÁRIO POR 7-10 DIAS. Quando? IRA grave, dialítica ou na iminência de diálise, ou duração do quadro > 1 semana após a retirada do fator desencadeante.**

(*) Outras formas de NIA:

Síndrome TINU

- TINU é acrônimo para **"NEFRITE INTERSTICIAL COM UVEÍTE"**. Doença rara que representa < 5% dos casos.
- Na foto vemos o Tino Marcos lembrando que a síndrome Tinu tem 2 coisas: NEFRITE E UVEÍTE!
- Em geral o paciente se queixa de **fotofobia e visão borrada**. Quadros prolongados podem evoluir para Fanconi. VSH está elevado.
- **DIAGNÓSTICO DE EXCLUSÃO.** Descartar outras doenças como LES, Sjogren, sarcoidose e Behçet. A biópsia renal revela a presença de um infiltrado linfocítico difuso.
- Tratamento com **PREDNISONA 1MG/KG/DIA POR 3-6 MESES**, que geralmente resolve as manifestações renais e oculares. Nos casos de recidiva indica-se o tratamento de manutenção com azatioprina, micofenolato ou MTX.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Doença Sistêmica por IgG4

- Ocorre tipicamente em homens de meia-idade. Possui manifestações mais frequentes que a NIA: **PANCREATITE AUTOIMUNE, SIALOADENITE FIBROSANTE, FIBROSE RETROPERITONEAL, TIREOIDITE DE RIEDEL, PROPTOSE OU TUMOR PSEUDO-ORBITÁRIO, AORTITE ESCLEROSANTE, ACOMETIMENTO URETERAL COM HIDRONEFROSE**, etc. É uma condição **FIBROINFLAMATÓRIA SISTÊMICA.**
- Do ponto de vista renal, pode evoluir com **NIA ou NEFROPATIA MEMBRANOSA**, mas o rim também pode ser acometido por fibrose retroperitoneal com estenose ureteral.
- Ocorre aumento de IgG4 no plasma + plasmócitos contendo IgG4 formando densos infiltrados locais no interstício renal. Esses infiltrados podem se resolver de forma espontânea e relativamente rápida, dando lugar a **PSEUDOTUMORES COMPOSTOS POR TECIDO FIBRÓTICO** (massas sólidas renais), o que muitas vezes motiva uma nefrectomia, devido a suspeita de câncer. Há um grau de **FIBROSE ESTORIFORME** (células que se orientam em múltiplas direções, como as cerdas de um capacho – tapete de porta). **A CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA É COM BIÓPSIA** e evidencia **INFILTRADO LINFOPLASMOCITÁRIO COM EXPRESSÃO DE IGG4.**
- Se a doença for detectada em estágio precoce, antes do surgimento dos pseudotumores fibróticos, o tratamento consiste em **CORTICOTERAPIA**, com boa resposta na maioria das vezes.

Vírus BK (Poliomavírus)

- Trata-se de uma infecção por **REATIVAÇÃO VIRAL, EXCLUSIVA de pacientes IMUNOSSUPRIMIDOS**, em geral receptores de **TRANSPLANTE RENAL** que desenvolvem **DISFUNÇÃO DO ENXERTO**. Sua incidência gira em torno de 5% dos transplantes renais e por esse motivo os níveis de DNA do vírus BK na urina e no sangue devem ser monitorados nesse grupo. **O diagnóstico diferencial é com a rejeição ao enxerto e essa diferenciação é muito importante**: se rejeição, intensificar a imunossupressão; se BK, reduzir a imunossupressão! A **BIÓPSIA RENAL** é necessária para esse esclarecimento.
- Inclusões virais nas células tubulares e IH positiva para o antígeno SV40 confirmam a infecção. Na citologia urinária vemos uma pista clássica: as **DECOY CELLS.**

Nefrite Intersticial Crônica

Causas:

"Inflamação arrastada que evolui para FIBROSE + ATROFIA"

- Evolução da NIA
- Gota (ácido úrico se deposita no interstício renal)
- Intoxicação por chumbo
- Sjogren (rins são afetados em 67% dos casos)

Clínica:

"Ocorrem pela perda da função tubular"

- Poliúria (↓reabsorção)
- Anemia PRECOCE (↓EPO)
- Acidose metabólica PRECOCE
- **DESPROPORÇÃO ENTRE CLEARANCE E SÍNDROME URÊMICA** (que é esperada com um clearance somente < 30)
- Podem haver manifestações relacionadas a distúrbios tubulares segmentares, como Fanconi (TCP), ATR 4 ou 1 (TC) e/ou diabetes insipidus nefrogênicos (TC).

(*) Principais Formas de NIC:

Síndrome de Sjogren

- Os rins são afetados em 67% dos casos e o quadro típico é de NIC.
- O diagnóstico é confirmado por bx renal
- O tratamento consiste em prednisona 1mg/kg/dia com desmame conforme resposta clínica. Se recidiva: considerar azatioprina ou micofenolato.
- Devido a associação de Sjogren + hepatite C, recomenda-se realizar sorologia para HCV em todos os doentes.

Nefrite Intersticial Granulomatosa

- É como se fosse uma "**SARCOIDOSE QUE SE INICIA PELOS RINS**". Pode até se apresentar como forma de NIA inicialmente, mas em geral segue um curso protaído e flutuante, com NIC. O que a torna uma condição a parte é o fato de a biópsia renal revelar a presença de **GRANULOMAS NÃO CASEOSOS e CÉLULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS** no interstício renal.
- Posteriormente, os pacientes podem evoluir para um quadro de franca sarcoidose, com acometimento de múltiplos órgãos (pulmões, pele, olhos) e hipercalcemia.
- O diagnóstico requer biópsia renal e o tratamento consiste em corticoterapia sistêmica. Se recidiva: tentar imunossupressores (azatioprina, MTX, micofenolato).

Nefropatia por Refluxo

- O RVU muitas vezes é oligossintomático e se resolve espontaneamente com o crescimento da criança, mas se a nefropatia por refluxo culminar no ciclo vicioso de geração de NIC (que pode evoluir para GESF secundária), o paciente evolui com DRC progressiva. Desse modo, muitos adultos jovens que tiveram RVU na infância descobrem ser portadores de DRC assintomática durante exames de rotina.

Nefropatia Falcêmica

- Esses pacientes invariavelmente desenvolvem NIC, que nos seus estágios iniciais se manifesta com **ISOSTENÚRIA** (sendo o alvo o **TÚBULO COLETOR**), ou seja, com a urina isosmolar com o plasma), podendo evoluir para **DIABETES INSIPIDUS NEFROGÊNICO e ATR 4**. Após anos dessa NIC, a maioria dos pacientes evolui com perda significativa de néfrons e DRC progressiva devido a GESF secundária.
- Nunca é demais lembrar que uma crise mais intensa de afoiçamento de hemácias na circulação medular renal pode causar **NECROSE AGUDA DE PAPILA.**

Nefropatia Analgésica

- Causada pela substância **FENACETINA**, já exclusa do mercado.
- Recentemente aventou-se a hipótese de que o uso crônico de paracetamol em combinação com os AINE mais modernos também seria capaz de causar um quadro semelhante. Ainda pairam dúvidas a esse respeito.

Nefropatia do Ácido Aristolochico

- É uma toxina derivada de plantas do gênero Aristolochia. É o agente causal de duas clássicas entidades que até pouco tempo atrás possuíam etiologia obscura: (1) a **NEFROPATIA DAS ERVAS CHINESAS** e a (2) **NEFROPATIA DOS BALCÃS.** A exposição prolongada a esta substância induz um quadro de **NIC** que com frequência evolui para DRC progressiva e falência renal irreversível. Também é **CARCINÓGENO** e aumento o risco de câncer urotelial.
- Diagnóstico com biópsia + estudo de biologia molecular + história de exposição.
- **NÃO HÁ TRATAMENTO ESPECÍFICO**. Deve haver rastreio periódico para o surgimento de CA urotelial. Pacientes com falência renal crônica dialítica devem ser considerados para nefrouretectomia bilateral como forma de prevenção do câncer.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Nefropatia pelo Lítio

- Inicialmente pode abrir um quadro de **DIABETES INSIPIDUS NEFROGÊNICO**, com **POLIÚRIA E POLIDIPSIA.**

- **COM O PASSAR DO TEMPO** (> 10-20 anos de uso), sobrevém um componente de **NEFRITE INTERSTICIAL CRÔNICA** que pode evoluir para DRC progressiva.

- A biópsia renal mostra pouco infiltrado inflamatório e muita fibrose, com dilatações císticas dos túbulos distais e ductos coletores – achado clássico da nefropatia por lítio.

- O grau de proteinúria é um importante fator prognóstico: quanto maior a proteinúria, maior a GESF secundária por sobrecarga de néfrons remanescentes.

- A melhor abordagem é a **PREVENÇÃO**. Os níveis séricos devem ser mantidos < 1 mEq/L. Caso haja sinais de diabetes insipidus nefrogênico, o **AMILORIDE** deve ser usado. Cumpre ressaltar que muitas vezes não se consegue simplesmente suspender o uso de lítio, devido ao seu grande efeito benéfico no transtorno bipolar.

Nefropatia dos Inibidores da Calcineurina

- Drogas como a **CICLOSPORINA** e o **TACROLIMUS** geram uma nefrotoxicidade dose-dependente. A lesão renal pode ser aguda ou crônica. Na forma aguda é geralmente mediada por **VASOCONSTRIÇÃO DAS ARTERÍOLAS PRÉ-GLOMERULARES E CONTRAÇÃO DO MESÂNGIO**, levando a uma queda rápida da TFG. Pode haver um componente de **MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA** também. Na forma crônica há **NIC** (azotemia, hipostenúria, ATR, geralmente tipo 4).

- Diagnóstico com biópsia renal – aqui, há um aspecto distintivo na histopatologia: a inflamação e a fibrose são focais, distribuindo-se com um **PADRÃO "LISTRADO"** ao longo do parênquima, ou seja, áreas lineares de lesão intercaladas com áreas saudáveis.

- A melhor abordagem consiste na identificação precoce do quadro e redução na dose ou suspensão da droga, se possível.

Intoxicação por Metais Pesados

- Os principais são **CHUMBO** e **CÁDMIO.** A fonte de exposição, em geral, está relacionada ao trabalho e mais raramente ao consumo de alimentos contaminados. As principais atividades associadas são: **FABRICAÇÃO/DESTRUIÇÃO DE BATERIAS, APLICAÇÃO OU REMOÇÃO DE PINTURAS METÁLICAS, FABRICAÇÃO OU DESTRUIÇÃO DE LIGAS E EQUIPAMENTOS ELÉTRICOS**.

- Na nefropatia do **SATURNISMO (CHUMBO),** o **TUBULO CONTORCIDO PROXIMAL** costuma ser o mais afetado. Dentre os sinais precoces se sobressai a **HIPERURICEMIA,** que desencadeia crises de gota (no saturnismo é comum a tríade **GOTA + HAS + DRC**). Em estágios mais avançados pode haver **SÍNDROME DE FANCONI.**

- Na nefropatia do **CÁDMIO,** o **TUBULO CONTORCIDO PROXIMAL** também costuma ser o segmento primariamente acometido, mas aqui o sinal mais precoce é a **PROTEINÚRIA**, tipicamente "tubular" (não ultrapassa 1-2 gramas/dia). A principal proteína que deixa de ser reabsorvida é a **BETA-2-MICROGLOBULINA**. O dano ao néfron costuma ser mais abrangente, também afetando ALÇA **DE HENLE e NÉFRON DISTAL.**

- Diagnóstico não é fácil. **A DOSAGEM DOS NÍVEIS SÉRICOS NÃO POSSUI BOA ACURÁCIA DIAGNÓSTICA.** Para confirmar o diagnóstico de **saturnismo** realiza-se o **TESTE DE QUELAÇÃO COM EDTA**. Uma certa quantidade de **EDTA** (um quelante do chumbo) é administrado por via EV e o chumbo urinário é medido. Outra firma é uma estimativa indireta da quantidade de chumbo presente nos ossos – fluoroscopia da tíbia.

- No caso do **cádmio,** podemos dosar o **cadmio urinário e a beta-2-microglobulina urinária.**

- A abordagem ideal é a **PREVENÇÃO**. O tratamento da intoxicação por chumbo é feito com **QUELANTE CÁLCIO-EDTA** (o acréscimo de cálcio serve para evitar a hipocalcemia que seria induzida pelo uso de EDTA isolado). **Não há quelante específico para o cádmio.**

Nefropatia Hipercalcêmica

- A hipercalcemia, em longo prazo, pode causar **NIC**. As principais etiologias são: **HIPERPARATIREOIDISMO, SARCOIDOSE, MIELOMA MÚLTIPLO E INTOXICAÇÃO PELA VITAMINA D.**

- Sabemos que o cálcio é fisiologicamente secretado pela alça de Henle. Por isso, o "problema" começa da alça de Henle em diante: o excesso de cálcio no filtrado tubular passa a lesar as células de todo o néfron distal.

- Clinicamente **o alvo primário é o TÚBULO COLETOR**, cujas células "intoxicadas" por cálcio perdem a responsividade ao ADH, causando um defeito na capacidade de concentração urinária (perda de água livre) que pode evoluir para **DIABETES INSIPIDUS NEFROGÊNICO**. Além disso, o TCD e a própria alça de Henle são prejudicados em sua capacidade de reabsorver sódio e cloreto, favorecendo a perda urinária desses elementos. O resultado final é uma enorme propensão a **HIPOVOLEMIA/DESIDRATAÇÃO**. Episódios de **IRA PRÉ-RENAL** são frequentes e, quando recorrentes, contribuem para acelerar o dano ao parênquima renal.

- Com o tempo, a formação de agregados de sais de cálcio obstrui o túbulo distal, causando estase local de urina, dilatação tubular a montante e infecção. Sobrevém degeneração do epitélio do túbulo coletor, TCD e da própria alça de Henle. Isso gera uma reação inflamatória crônica e desenvolvimento de fibrose. Neste momento, os depósitos de cálcio que permanecem no interstício produzem a clássica lesão conhecida como **NEFROCALCINOSE** (calcificação do interstício renal).

- A melhor abordagem é a **PREVENÇÃO**, corrigindo o quanto antes a doença de base. Após o paciente já ter evoluído para DRC e nefrocalcinose, mesmo que a doença de base seja debelada, não há possibilidade de recuperação da função renal.

Nefropatia Hipocalêmica

- A hipocalemia crônica e prolongada pode causar um tipo especial de NIC. Num primeiro momento, com **uma hipocalemia < 3 por MAIS DE 1 MÊS**, surge uma lesão chamada **TUBULOPATIA VACUOLAR**. Tanto as células do TCP quanto do TCD desenvolvem vacúolos intracitoplasmáticos. A capacidade tubular de reabsorver sódio e água vai sendo comprometida, gerando **POLÍURIA/POLIDIPSIA.** Tal lesão, a princípio, é prontamente revertida com a correção da hipocalemia, fazendo os vacúolos desaparecerem. Caso contrário, pode haver evolução para DRC. As principais condições associadas são **USO INADEQUADO DE DIURÉTICOS E LAXATIVOS**, **BULIMIA NERVOSA (VÔMITOS REPETITIVOS),** bem como **HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO.**

QUAIS DHE QUE CAUSAM POLIURIA + ISOSTENURIA?

- **HIPERCALCEMIA E HIPOCALEMIA!**

POLIÚRIA COM ISOSTENÚRIA é um sinal de incapacidade de concentrar a urina, compatível com 2 hipóteses principais: (1) **DIABETES INSIPIDUS CENTRAL** (deficiência de ADH) ou (2) **NEFROPATIA TUBULOINTERSTICIAL** (que pode ter um componente de diabetes insipidus nefrogênico). Existem dois distúrbios eletrolíticos que, quando crônicos, podem induzir tubulopatia e posterior DI nefrogênico. São eles **HIPERCALCEMIA e a HIPOCALEMIA.**

PRINCIPAIS CAUSAS DE DI NEFROGÊNICO

Hereditária
- **Ligada ao X**

Adquiridas
- **Sais de lítio**
- **Hipercalcemia (com ou sem nefrocalcinose)**
- **Hipocalemia (com ou sem nefropatia; hipocalêmica)**
- **Síndrome de Sjogren**
- **Amiloidose**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Necrose de Papila (ou Papilite Necrosante)

"A papila é uma estrutura cronicamente mal perfundida"

Causas:

- **P**ielonefrite, **H**emoglobinopatia (falciforme), **O**bstrução, **D**M, **A**nalgésico, **A**lcoolismo crônico

Clínica:

- **FEBRE + DOR LOMBAR** ("cálculo renal") = DD com pielonefrite e litíase

"A papila renal necrosa e se solta, caindo na pelve renal e simulando um cálculo."

Diagnóstico:- Melhor exame: **UROGRAFIA EXCRETORA ("RING-SHADOW OU SOMBRA EM ANEL")**

Tratamento:

- Afastar a causa + avaliar ITU

Distúrbios Específicos

- **TCP: reabsorve maior parte do filtrado (principalmente glicose, ácido úrico, fosfato, bicarbonato)**

- **Alça de Henle:** impermeável à água (concentração da medula)

Depois que o filtrado sai do TCP, ele desce para a medula do rim, onde tem uma alça que desce e sobe = a alça de Henle. O que faz essa alça? Reabsorção, como qualquer túbulo. Mas o que é importante na AH? A reabsorção acontece de um modo peculiar, visto que é uma estrutura IMPERMEÁVEL À ÁGUA – então, ela reabsorve apenas soluto! Ela tira o soluto de dentro do túbulo, coloca na medula, mas não puxa água... A água fica dentro do túbulo! Presta atenção na consequência disso! Como a AH reabsorve somente soluto e não reabsorve água, apenas os solutos vão para o interstício da medula, o que gera a concentração da medula renal. Daqui a pouco eu vou te provar que esse mecanismo da alça de Henle de concentrar a medula é importantíssimo para você urinar.

- **TCD: reabsorve sódio OU cálcio**
- **TC (córtex): aldosterona reabsorve sódio trocando ora por H, ora por K**
- **TC (medula): ADH reabsorve água/concentra urina**

Depois que atravessa o TCD, o ultrafiltrado chega então ao TC, que é comprido e possui um pedaço no córtex e outro pedaço que fica na medula. O que ele faz? Reabsorve, como qualquer outro túbulo... Só que essa função reabsortiva é feita através do estímulo de hormônio! Mas que hormônios são esses? Na porção cortical do TC, age a aldosterona, que reabsorve sódio, trocando ORA POR POTÁSSIO ORA POR HIDROGÊNIO. Na porção medular, age outro hormônio: é o ADH. O que faz o ADH? Reabsorve a água. Na verdade, não é o ADH propriamente dito que faz isso. O que ele faz é abrir "portões" de água. Ele pergunta: "água, a senhora quer passar? Quer ser reabsorvida?" E a água sempre quer! A água sempre vai querer caminhar para onde estiver mais concentrado! E como a medula está concentrada pela ação da alça de Henle, ela será reabsorvida! A água sai da urina... E quando a água sai da urina, essa urina fica concentrada!

Distúrbios do TCP

→ Promove a reabsorção (65% do filtrado) de:

- Glicose: manifestada por **GLICOSÚRIA** (sem ↑glicemia)
- Ácido úrico: uricosúria
- Bicarbonato: **ACIDOSE TUBULAR RENAL TIPO II***
- **Falha generalizada**: **SÍNDROME DE FANCONI** (causada principalmente por **MIELOMA MÚLTIPLO, SATURNISMO E WILSON**)

Distúrbios da Alça de Henle

→ Concentra a medula através do carreador **Na-K-2Cl**

- Principais marcas: **POLIÚRIA + HIPOCALEMIA + ALCALOSE**
- Carreador inibido por doença: **SÍNDROME DE BARTTER**
- Carreador inibido por remédio: **FUROSEMIDA (LASIX)**

Distúrbios do TCD

→ Reabsorve sódio ou cálcio através do carreador **Na-Cl**

- Principais marcas: **HIPOCALCIÚRIA + HIPOCALEMIA + ALCALOSE**
- Carreador inibido por doença: **SÍNDROME DE GITELMAN**
- Carreador inibido por remédio: **TIAZÍDICOS** (pode ser útil na prevenção de calculose renal)

Distúrbios do TC Cortical

→ Reabsorve sódio trocando ora por potássio, ora por hidrogênio

- **ATR I** ou **ATR IV**

Distúrbios do TC Medular

→ Reabsorve água/concentra a urina via ADH

- **DIABETES INSIPIDUS NEFROGÊNICO**: marcado por **POLIÚRIA + HIPOSTENÚRIA + POLIDIPSIA** por ação ineficaz do ADH

(*) Resumindo as acidoses tubulares renais

	I (distal)	II (proximal)	IV
Causa	↓Acidif final	Bicarbonatúria	Hipoaldosteronism
pH urina	**Alcalino**	Normal (ácido)	Em geral, ácido
Potássio	Hipocalemia	Hipocalemia	**Hipercalemia**
Lembrar...	Sjogren	Mieloma múltipl	Diabetes/diálise

Tipos de acidoses	Acidose tubular distal ou ATR tipo I	Acidose tubular proximal ou ATR tipo II	Acidose tubular hipercalêmica ou ATR tipo IV
Causas primárias	Mutações hereditárias ou somáticas (ATP6V1P1, entre outras).	Mutações hereditárias ou somáticas (SLC4A4, entre outras).	Mutações hereditárias ou somáticas (WNK4, entre outras).
Causas secundárias	Síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, hepatites, cirrose biliar primária, nefrotoxinas, artrite reumatoide, medicamentos.	Síndrome de Fanconi, síndrome de Sjögren, nefrotoxinas, síndrome metabólica, medicamentos.	Supressão adrenal, hipertensão, resistência à aldosterona, inibidores de angiotensina, DRCs, medicamentos.
Sintomas e consequências	Raquitismo, problemas de crescimento, osteomalácia, surdez, nefrocalcinose, enfraquecimento muscular e arritmia.	Osteomalácia, raquitismo, problemas de crescimento, letargia, respiração alterada.	Hipotensão postural, letargia, nefrolitíase, variam conforme a DRC presente.

DRC: doença renal crônica.

TABELA 86.1 Doenças genéticas associadas à hipocaliemia ou à hipercaliemia

Doença (herança genética)	Moléculas envolvidas	Fenótipo
Liddle (AD)	ENaC	Alcalose metabólica e hipertensão
Bartter tipo I (AR)	NKCC2	Alcalose metabólica hipocaliêmica, hipercalciúria, hipomagnesemia nefrocalcinose
Bartter tipo II (AR)	ROMK (Kir1.1)	Alcalose metabólica hipocaliêmica, hipercalciúria, hipomagnesemia nefrocalcinose
Bartter tipo III – forma clássica (AR)	ClC-Kb	Alcalose metabólica hipocaliêmica, hipoclorêmica, hipercalciúria, hipomagnesemia nefrocalcinose
Bartter tipo IV (AR) Forma antenatal	Barttin ou Bartina	Alcalose metabólica hipocaliêmica, – e surdez neurossensorial, nefrocalcinose
Bartter tipo V (AD) (Bartter-like)	CaSR	Alcalose metabólica hipocaliêmica, hipocalcemia, hipercalciúria
ATR tipo I (AD)	AE1	pH alcalino associado à acidose metabólica hiperclorêmica e hipocaliêmica, nefrocalcinose
ATR tipo I (AR)	H-ATPase β1/α4	pH alcalino associado à acidose metabólica hiperclorêmica e hipocaliêmica, nefrocalcinose
ATR tipo II (AD)	NHE3	Acidose metabólica, hiperclorêmica e hipocaliêmica, retardo do crescimento, raquitismo ou osteomalacia
ATR tipo III (AR)	Anidrase carbônica II	Osteopetrose, calcificação cerebral e retardo mental
Pseudo-hipoaldosteronismo I (AR)	ENaC α/β/δ	Perda de sal, desidratação, acidose metabólica, hipercalemia e hipotensão
ATR tipo IV (AD)	WNK1	Acidose metabólica hipercalêmica, com acidificação urinária normal
Pseudo-hipoaldosteronismo II (Síndrome de Gordon)	WNK4	Hipertensão com renina baixa, acidose metabólica hiperclorêmica e hipercalêmica

AD, autossômica dominante; AR, autossômica recessiva.

Síndrome de Liddle

"PSEUDOHIPERALDOSTERONISMO"

O que é?

Aumento da função dos canais de sódio sensíveis a aldosterona.

Quadro?

Paciente **JOVEM** com quadro de **HIPERALDOSTERONISMO (HAS + HIPOK + ALCALOSE)**, mas com **NÍVEIS REDUZIDOS DE ALDOSTERONA NO PLASMA/URINA.**

Causa?

GENÉTICA!

Tratamento?

- **AMILORIDA/TRIANTERENO.**
- A espironolactona não é útil, pois a hiperfunção do canal é independente da aldosterona.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Diabetes Insipidus

Nefrogênico

- **Resistência a ação do ADH** → **HIPOSTENÚRIA + POLIÚRIA/POLIDIPSIA**
- **NÃO RESPONDE A REPOSIÇÃO DE ANÁLOGOS DO ADH (DDAVP)** → o problema não é a falta de ADH, é a resistência do TC medular a sua ação!
- Tratamento com **TIAZÍDICO!**

É uma doença em que o paciente continua a liberar ADH (pela hipófise), mas em que o túbulo renal se encontra resistente! O túbulo renal fica resistente a ação desse hormônio! O nome da doença é o diabetes insipidus nefrogênico! 'Nefrogênico' porque a culpa está no rim! É o coletor que está resistente ao ADH, que não age! Não consigo reabsorver água, não consigo concentrar a urina! Essa perda de concentrar a urina a gente chama de hipostenúria! E se o cara não reabsorve água, ele vai urinar demais! Se o cara urina muito, ele vai sentir muita sede!

Central

- **NÃO PRODUZ ADH!**
- Geralmente **PÓS-OPERATÓRIO.**
- Para diferenciar com o nefrogênico: **DDAVP INTRANASAL!**
  - ✓ **Se ↑osmolaridade 50%: CENTRAL.**

- **Diagnósticos diferenciais:** em casos de poliúria e polidipsia, pensar também em DM e polidipsia primária
- O **teste para diferenciar diabetes insipidus e polidipsia primária** é o **TESTE DA RESTRIÇÃO HÍDRICA** (se PP: cura/fica de boa; se DI: piora/desidrata)
- **Laboratório:** **sódio plasmático normal** (o paciente compensa a perda de água ingerindo a mesma e equilibrando o sódio) **ou aumentado** (depois que a ingestão de água não compensa a perda). **Osmolaridade e densidade urinárias diminuídas** (muita água/hipostenúria)
- **Conduta:** administrar **DESMOPRESSINA (DDAVP)**. **Se for nefrogênico: restrição de solutos da dieta** (sal, proteína). **Se refratário: hidroclorotiazida** (isso mesmo/para incomodar o rim), **indometacina** ("incomodar o rim para ele, numa reação, puxar mais sódio e água para diminuir o débito urinário")

4. DOENÇA VASCULAR RENAL

ARTERIAIS

- Estenoses
- Oclusão arterial aguda
- Ateroembolismo
- Aneurisma

VENOSAS

- **Trombose de veia renal** (pode ser causada por "as duas últimas + amiloidose", mas também por trauma, desidratação grave, hipernefroma, etc.)

Aneurismas

SACULARES: **DOENÇA CONGÊNITA**

FUSIFORMES: **DISPLASIA FIBROMUSCULAR** (causa importante de estenose de artéria renal)

Quando a gente fala de aneurisma fusiforme da artéria renal, estamos falando de uma das grandes causas de estenose da artéria renal, que normalmente acomete mulheres jovens: displasia fibromuscular.

DISSECANTES: **TRAUMA, ATEROMA**

INTRARRENAIS: **DOENÇA CONGÊNITA OU TRAUMA**

Estenose de Artéria Renal

- As principais causas são: compressão extrínseca, dissecção médio-intimal, displasia fibromuscular e aterosclerose. O que todas tem em comum é a consequência: HAS secundária potencialmente reversível.

ATEROSCLEROSE	DISPLASIA FIBROMUSCULAR
> 70-90% dos casos	Menos comum
IDOSOS	**MULHER JOVEM**
PROXIMAL à aorta	**DISTAL** à aorta

Pontos importantes:

- Quem tem displasia fibromuscular, tem **OUTROS LEITOS ARTERIAIS ACOMETIDOS DE FORMA ASSINTOMÁTICA**, como carótidas, vertebrais, cerebrais, etc. Por isso raros pacientes desenvolvem AVC. **A REALIZAÇÃO DE UM INVENTÁRIO RADIOGRÁFICO DE OUTROS TERRITÓRIOS VASCULARES É MANDATÓRIA.**
- Nos casos de **estenose de artéria renal**, é comum a **LABILIDADE PRESSÓRICA e a PERDA DA VARIAÇÃO CIRCADIANA FISIOLÓGICA DA PA.**

"A labilidade pressórica é explicada pela exacerbação do efeito aditivo de qualquer estímulo de aumento transitório da PA num paciente que já se encontra com o SRAA no seu limite máximo de atividade. Fatores com ansiedade, esforço físico, etc, fazem a PA dar saltos para cima. E isso explica uma grave e clássica manifestação da estenose de artéria renal: **EDEMA PULMONAR SÚBITO** (**flash pulmonar edema**), uma forma de **EDEMA AGUDO HIPERTENSIVO DE REPETIÇÃO**, cujos episódios **MUITAS VEZES SÃO AUTOLIMITADOS**. Normalmente o ecocardiograma não encontra alterações que justifiquem o quadro."

ATENÇÃO! Só haverá clínica se oclusão > 60% do vaso!

- **Hipertensão renovascular:** pode ser causada por estenose uni ou bilateral.
- **Nefropatia isquêmica:** obrigatoriamente por estenose bilateral.

Consequências:

HIPERTENSÃO RENOVASCULAR

→ Ativação do SRAA SEM HIPOVOLEMIA presente!

"É o quadro clínico de uma HIPERTENSÃO RENOVASCULAR"

- Vasoconstrição e **HIPERTENSÃO ARTERIAL**
- **RETENÇÃO DE SÓDIO**
- **HIPOCALEMIA + ALCALOSE**
- **SOPRO NO ABDOME** (aterosclerose na artéria renal)

Diagnóstico:

→ **Exames iniciais (rastreio):**

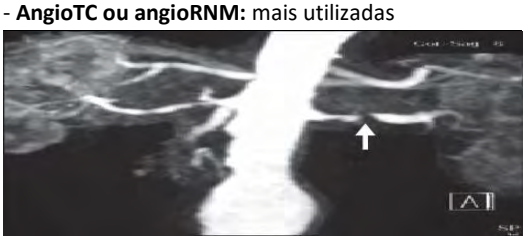
- **Cintilografia renal (renograma)**
  - -- 1ª fase: "compensado"
  - -- 2ª fase: com captopril

EXIGEM FUNÇÃO RENAL NORMAL (Cr < 2)! Método polêmico...

- **USG renal com doppler**
  - -- Evidenciam ASSIMETRIA RENAL, HIPOFLUXO (velocidade de fluxo > 200cm/s) e ÍNDICE DE RESISTÊNCIA RENAL (medida indireta do quanto a microcirculação está comprometida – "viabilidade renal" – se > 80, o rim está inviável, não sendo passível revascularização).

→ **Exames confirmatórios:**

- **AngioTC ou angioRNM:** mais utilizadas



- **Arteriografia renal:** padrão ouro (usar somente se dúvida ou planejamento intervencionista)
  - ✓ **Se displasia fibromuscular: padrão COLAR DE CONTAS/CONTAS DO ROSÁRIO**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CUIDADO!

SE ANGIORNM, CUIDADO COM FIBROSE SISTÊMICA NEFROGÊNICA = EVITAR GADOLÍNEO SE TFG < 30/DIÁLISE/IRA

Tratamento:

- **Displasia fibromuscular: angioplastia** (com balão/ geralmente sem stent, pois o risco de reestenose é baixo). É sempre o tratamento de primeira linha!
- **Aterosclerose: IECA ou BRA (se unilateral)** = diminuem a filtração e o mecanismo compensatório do rim com a estenose, mas impedem a maior complicação do quadro, que é a hipertensão. Nesse caso, o rim sadio se encarrega da filtração.

Então...

- **Se estenose bilateral ou estenose em rim único** (chamadas de nefropatia isquêmica): **IECA e BRA são contraindicados.** Se remédio, usar **bloqueador do canal de cálcio**, mas, **n**esses casos, acabamos optando por revascularização: angioplastia (!) ou cirurgia.

Quando "revascularizar" a aterosclerose?

O tratamento invasivo é preferido em relação ao medicamentoso nas seguintes situações:

- Ausência de resposta ao tratamento medicamentoso;

- IRA com uso de IECA/BRA;

- EAP recorrente em pacientes cuja função de VE não justifica o quadro;

OBS: lembrando que o indice resistivo renal deve ser < 0,8 e o rim deve ser de tamanho normal (> 8cm)

Como fazer?

- **ANGIOPLASTIA** (+ usada) **COM STENT** (para manter a patência do vaso tratado e evitar ou atrasar a reestenose)
- **CIRURGIA:** se oclusão total, aneurisma de aorta abdominal concomitante ou falha na angioplastia.

Nefroesclerose Hipertensiva (Benigna x Maligna)

- **Benigna:** quadro + arrastado (**arteriosclerose hialina + hipertrofia de camada média**)
- **Maligna:** quadro + súbito [arteriosclerose hiperplásica ('bulbo de cebola') + necrose fibrinoide]
- Em ambos, ocorre perda de nefrons (aguda/progressivamente), com atrofia e fibrose do parênquima renal. Os néfrons remanescentes tornam-se sobrecarregados, desenvolvendo GESF secundária. O resultado é o surgimento de DRC proteinúrica.

HAS Acelerada Maligna

- Retinopatia III, IV + lesão renal

ATENÇÃO!

- O principal mecanismo quer leva a perda de função renal na hipertensão arterial é **ISQUEMIA!** A esclerose glomerular é o evento inicial, mas a perda da função renal está relacionada a ISQUEMIA! Questão unifesp 2010.

Oclusão Arterial Aguda de Artéria Renal (Infarto Renal)

Causas e Manifestações:

- Se **TROMBOSE** (menos comum): pensar em aterosclerose progressiva, trombofilias (saf), vasculites (principalmente wegener), trauma (causa + comum em < 60 anos → é o que mais cai em prova)
- Principal causa: **EMBOLIA** (FA/mixoma atrial/endocardite)
- Clínica: **dor SÚBITA** (flanco) + **HAS** + **febre** + **↑LDH** (inclusive na urina)

Diagnóstico:

- AngioTC/RNM ou arteriografia. COM contraste mesmo! **Mas e a nefropatia por contraste?**

TER MEDO DE NEFROPATIA POR CONTRASTE QUANDO: CREATININA > 2 OU TFG < 60 → FAZER ANGIORNM (QUANDO TFG ENTRE 30-60).

Por mais maluco que isso possa parecer vai ser uma TC com contraste! Essa pessoa está perdendo o rim por causa de um infarto renal e você vai meter contraste nesse rim? Vai... E tem que ser com contraste, senão você não faz o diagnóstico... E aí você encontra isso aqui! Essa área hipocaptante do contraste é a que está sofrendo, morrendo, por causa da oclusão arterial aguda. Beleza... Mas e a nefropatia por contraste? Eu não tenho que ter medo? Tem... Quando a creatinina é maior ou igual a 2 ou a TFG é inferior a 60, é preferível a RNM! Só evito se a TFG estiver menor do que 30 por causa da fibrose sistêmica nefrogênica! Então, se estiver entre 30 e 60, posso usar a RNM!

Tratamento:

- **ANTICOAGULAÇÃO** (heparina > cumarínico até o organismo dissolver o êmbolo)
- Se **quadro hiperagudo** (ex: IRA oligoanúrica): **revascularização emergencial** (cirúrgica ou endovascular) ou **trombólise química.**
- Se **bilateral: trombólise intra-arterial ou revasc/trombectomia** (melhor em caso de trauma)

Ateroembolismo

Causas:

- Principal: **PROCEDIMENTO VASCULAR** (ex: **ARTERIOGRAFIA**)
- Como na maioria das vezes o quadro aparece após um cateterismo cardíaco, o principal diagnóstico diferencial é com a nefropatia induzida por contraste. Quando não há todas as manifestações clássicas citadas abaixo, o diagnóstico diferencial é firmado pelo tempo de observação: **A NEFROPATIA POR CONTRASTE É AUTOLIMITADA**, resolvendo-se em cerca de 1 semana. No ateroembolismo, a lesão é irreversível!
- Outras causas: trauma abdominal, cirurgias vasculares, anticoagulação, fibrinólise
- Em geral existe algum fator precipitante nas **DUAS ÚLTIMAS SEMANAS**

Clínica: "êmbolo chuveirando"

- Rim: **INSUFICIÊNCIA RENAL**
- Pele: **LIVEDO RETICULAR**
- Extremidades: **SÍNDROME DO DEDO AZUL**
- Retina: **PLACAS DE HOLLENHORST** (patognomônicas)
- Se realizar biópsia: **FISSURA VASCULAR BICONVEXA**
- Pode haver febre!
- A forma mais frequente de apresentação nem tem todos esses achados: é a azotemia isolada!

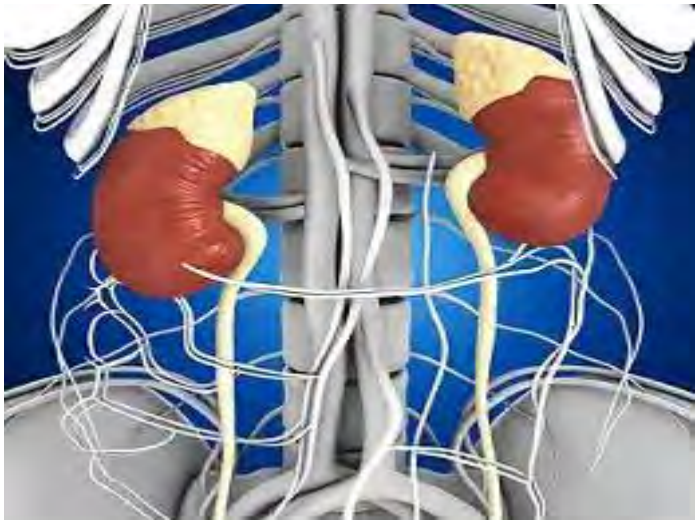
Outros achados:

- **EOSINOFILIA/EOSINOFILÚRIA** e **QUEDA DO COMPLEMENTO**
- **AUMENTO DE CPK**

Tratamento:

- **SUPORTE** (orações fervorosas)
- O uso de estatinas parecer melhorar o prognóstico.
- Dispositivos de proteção contra a embolização distal empregados durante procedimentos endovasculares não demonstraram benefício na prevenção do ateroembolismo. Sabe-se que esses dispositivos (tipo "guarda-chuva") evitam a embolia DURANTE o procedimento, mas logo após a sua retirada nada impede a continuidade da embolização a partir de uma placa de ateroma fissurada.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina



5. DOENÇAS URETERAIS

Introdução

- Em crianças, as causas de obstrução urinária geralmente são congênitas. Em adultos se sobressaem as causas adquiridas. Estas podem ser anatômicas ou adquiridas: **nefrolitíase, HPB, neoplasias uroteliais e pélvicas e estenoses cicatriciais** (pós-procedimentos urológicos) são causas anatômicas. Dentre as funcionais, podemos citar **lesões neurológicas dos centros pontinos ou sacrais de controle da micção, lesões dos nervos que estimulam o músculo detrusor** (ex: síndrome da cauda equina) e a **toxicidade mediada por drogas com efeito anticolinérgico** (relaxamento do detrusor) ou **alfa-adrenérgico** (contratura do esfíncter uretral).

Fisiopatologia

- Curiosamente, as alterações fisiopatológicas relacionadas a obstrução urinária parcial possuem um curso evolutivo peculiar, não intuitivo... Veja!

- **Primeiro momento: padrão de IRA PRÉ-RENAL** (Ur/Cr > 40, sódio urinário < 20 e osmolaridade > 500 – "pouco sódio e pouca água").

- **Com persistência da obstrução: NIC, com nefropatia perdedora de sal** (urina rica em sódio), **poliúria aquosa com nictúria** devido a perda na capacidade de concentrar urina (DI nefrogênico) e **acidose tubular renal distal com hipercalemia**. ISSO MESMO! Uma OBSTRUÇÃO parcial pode levar a POLIÚRIA!

Diagnóstico

- **USG:** pode ter resultados falso-negativos nos seguintes casos (1) obstrução < 48h, (2) paciente hipovolêmico, (3) encarceramento do trato urinário (presença de fibrose/infiltração celular no retroperitônio, impedindo o trato urinário de se dilatar, como pode ocorrer na fibrose retroperitoneal idiopática e câncer local ou metastático).

- **TC** é o método que fornece maior detalhamento anatômico. RNM não tem vantagens em relação a este método.

- Se a investigação ainda assim não for elucidativa, o próximo passo é a abordagem invasiva. Deve-se realizar uma **PIELOGRAFIA** (injeção de contraste diretamente no trato urinário), que pode ser anterógrada (por nefrostomia percutânea) ou retrógrada (por cistoureteroscopia). Nenhum desses exames oferece risco de nefropatia por contraste, já que não há absorção do mesmo. Seja como for, além de esclarecer o diagnóstico, as duas formas também permitem a desobstrução do trato urinário (implante de cateter de nefrostomia na anterógrada e duplo J ou stent urinário na retrógrada). Nas obstruções baixas (colo vesical, uretra) a pielografia também representa o método de escolha, especialmente a retrógrada, já que a uretrocistoscopia (que é parte do exame) visualiza diretamente as lesões obstrutivas).

- A **urografia excretora** tem sido cada vez mais deixada de lado.

Prognóstico

- Depende essencialmente da demora em se estabelecer o diagnóstico e corrigir a obstrução. Na ausência de infecção, obstruções < 1-2 semanas costumam ter a função renal prontamente reestabelecida. Por outro lado, **é improvável que haja reversibilidade completa da insuficiência renal se a obstrução tiver durado > 8 semanas.**

IMPORTANTE!

- Após a desobstrução do trato urinário, especialmente nos quadros de acometimento bilateral de longa duração, espera-se a chamada **DIURESE/POLIÚRIA PÓS-OBSTRUTIVA**, que se não for manejada de forma adequeada pode levar a hipovolemia e IRA pré-renal. **Como diferenciar essa diurese pós-obstrutiva fisiológica e patológica?** Se for fisiológica, o quadro será autolimitado e os exames normalizarão espontaneamente. **SE PATOLÓGICA, A ESPOLIAÇÃO URINÁRIA PERSISTE APÓS A AUTOCORREÇÃO DA HOMEOSTASE**, com surgimento de novas alterações laboratoriais e hemodinâmicas. A conduta, nesses casos, consiste na correção dos distúrbios via reposição endovenosa.

Nefrolitíase

Quando chamamos de recorrente?

Quando surge um **novo cálculo urinário, sintomático ou não, após um episódio inicial de nefrolitíase resolvida**. Lembrando que a taxa de recorrência chega a 50% em 10 anos.

Como o indivíduo forma cálculo?

URINA SUPERSATURADA > NUCLEAÇÃO (CRISTAIS) > AGREGAÇÃO (CÁLCULO)

E onde que ocorre todo esse processo?

OS CÁLCULOS SE FORMAM NA PAPILA RENAL!

→ **SE PELVE RENAL = CORALIFORME!**

> ***Inibidores fisiológicos da formação de cálculos:*** ***ÁGUA, CITRATO, MAGNÉSIO,*** *pirofosfato, proteína de Tamm-Horsfall, nefrocalcina, uropontina.*

COMPOSIÇÃO DOS CÁLCULOS

CÁLCIO: corresponde por 70-80% dos casos. Em sua maioria são de oxalato de cálcio (que correspondem, inclusive, a 40-70% de todos os cálculos renais). Em metade dos casos, o cálculo é puramente de oxalato de cálcio; na outra metade, está misturado a outros sais, geralmente com fosfato de cálcio.

ESTRUVITA: segundo tipo mais frequente. Também chamado de fosfato de amônio magnesiano (fosfato triplo), correspondendo a 10-20% do total. É conhecido como um "cálculo infeccioso", pois só se desenvolve pela presença de bactérias produtoras de urease na urina.

ÁCIDO ÚRICO: representa 5-10% dos casos.

CISTINA: representa 2-3% dos casos.

CÁLCULOS DE CÁLCIO

São **RADIOPACOS** (aparecem no RX). Aliás, praticamente somente os cálculos de ácido úrico (puros) são radiotransparentes (não aparecem no RX). Podem ser de **OXALATO DE CÁLCIO** (+ comum) **ou FOSFATO DE CÁLCIO** (apatita).

Causas: **hipercalciúria idiopática** (+ comum); **hipocitratúria; hiperparatireoidismo primário; hiperoxalúria entérica**.

OBS: o nível de uricosúria não influencia na formação de cálculos de oxalato de cálcio.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

HIPERCALCIÚRIA IDIOPÁTICA

DIAGNÓSTICO: CÁLCIO URINÁRIO 24H > 300MG (HOMENS); > 250MG (MULHERES) + **AUSÊNCIA DE HIPERCALCEMIA**

É uma hipercalciúria sem hipercalcemia! Obviamente, outras doenças causadoras de hipercalciúria devem ser excluídas, como hipertireoidismo, síndrome de Cushing, sarcoidose, tumores malignos, imobilidade, intoxicação pela vitamina D, doença óssea rapidamente progressiva, doença de Paget, síndrome do leite alcalino, etc.

TRATAMENTO:

NÃO ESTÁ INDICADA A RESTRIÇÃO DE CÁLCIO NA DIETA! A recomendação de cálcio é a normal: cerca de 1.200mg/dia no adulto.

Quando ingerimos o cálcio na dieta, ele se liga no intestino ao oxalato, formando o oxalato de cálcio, que é eliminado nas fezes. Se você reduzir a quantidade de cálcio da dieta, quem fica livre no intestino? O oxalato! E o oxalato livre no intestino é ruim! É ruim porque ele é absorvido! Ao invés de ser eliminado nas fezes, ele é absorvido! Aumenta a quantidade de oxalato no sangue! Hiperoxalemia! E se aumenta no sangue, também aumenta a excreção urinária! Hiperoxalúria! E quanto mais oxalato na urina, maior a chance de formar cálculo de oxalato de cálcio! Não é pra restringir o cálcio da dieta!

RESTRIÇÃO DE SÓDIO NA DIETA (< 2.5g/dia)!

O que tem a ver o sódio com o cálculo? Quando a gente restringe o sódio da dieta, a gente acaba criando uma tendência hipovolêmica. Quando isso acontece, lá no TCP, o rim começa a reter sódio para ir junto a água! Só que esse mecanismo é atrelado ao cálcio! Quando manda o sódio (e a água) para a corrente sanguínea, o cálcio vai junto! Dessa forma nós conseguimos retirar o cálcio da urina!

RESTRIÇÃO DE PROTEINAS!

Isso aumenta a excreção urinária de citrato, substância inibidora da formação de cálculos de cálcio.

INTERESSANTE! DIETA DASH É ÚTIL!

Aquela mesma dieta usada para HAS é útil aqui! Restrita em sódio e proteínas! Também é rica em alimentos que contem álcalis, que aumentam a produção e eliminação urinária de citrato.

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS!

Pode ser usado nos casos refratários. O tiazídico, usado mesmo se o paciente não tem hipertensão, também tira cálcio da urina! Aumentam a reabsorção tubular de cálcio! Como inibe o carreador sódio-cloreto lá no TCP e o sódio não sofre reabsorção, qual o cátion que será reabsorvido? O cálcio... Vamos ver lá na aula de hipertensão que o paciente que usa diurético tiazídico tem uma tendência hipercalcêmica!

BIFOSFONADOS?

A literatura moderna tem recomendado o uso no formador crônico de cálculos de cálcio que apresenta hipercalciúria e redução da densidade mineral óssea. Só para calciúria em si, não há tantas evidências.

NÃO FAZER VITAMINA C!

O ácido ascórbico é metabolizado em oxalato, logo, aumenta a oxalúria!

HIPEROXALÚRIA ENTÉRICA (ADQUIRIDA)

SÍNDROMES DISABSORTIVAS INTESTINAIS → ESTEATORRÉIA → ÁCIDOS GRAXOS SE LIGAM AO CÁLCIO → OXALATO ABSORVIDO E ELIMINADO NA URINA.

DIAGNÓSTICO: OXALATO URINÁRIO 24H > 50MG.

Vocês já conhecem a historinha... O cálcio se liga ao oxalato no intestino, formando oxalato de cálcio e sendo eliminado nas fezes. O que acontece na hiperoxalúria entérica? O paciente tem algum problema entérico que causa hiperoaxalúria! E qual problema é esse? Má absorção intestinal! É o que pode acontecer na doença de Crohn, cirurgias para obesidade, doença celíaca, linfoma intestinal... Nessas situações de má absorção, o que nós temos? Gordura em excesso! André Marques... O André Marques não fez a cirurgia e emagreceu? Emagreceu porque deixou de absorver gordura! O problema é que o excesso de ácido graxo no intestino se liga ao cálcio! E quem fica solteiro na luz do intestino? O oxalato! Acaba sendo absorvido... Hiperoxalemia, hiperoxalúria... É uma hiperoxalúria de motivo entérico!

TRATAMENTO:

SUPLEMENTO DE CÁLCIO

O cara tá formando cálculo de cálcio e eu dou cálcio na dieta? Paradoxo? Não... Dado durante as refeições, esse cálcio se liga ao oxalato intestinal e evita a sua absorção!

COLESTIRAMINA:

É um quelante de oxalato (uma resina ligadora de oxalato e sais biliares). Deve ser usada na dose de 8-16g/dia.

HIPEREPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

↑PTH = "RETIRA CÁLCIO E FOSFATO DO OSSO" → HIPERCALCEMIA E HIPERFOSFATEMIA → CÁLCULOS DE FOSFATO/OXALATO DE CÁLCIO!

Menos frequente em prova, mas vou falar só pra você entender. O paciente tem um adenoma na paratireoide ou uma hiperplasia da glândula. O fato é que aumenta a quantidade de PTH liberado! O que muito PTH faz no osso? Retira cálcio, retira fosfato! O paciente passa a apresentar hipercalcemia e hiperfosfatemia! E isso é refletido na urina... Passa a eliminar mais fosfato, mais cálcio! Fosfatúria e calciúria! Então, pode haver a formação de cálculo tanto de fosfato de cálcio, como de oxalato de cálcio!

HIPOCITRATÚRIA

DIAGNÓSTICO: CITRATO URINÁRIO < 300MG (MULHERES) E < 250MG (HOMENS).

O citrato é uma base que se liga ao cálcio, diminuindo sua saturação na urina. As mulheres normalmente excretam mais citrato na urina do que os homens, daí sua menor incidência de nefrolitíase. Por que hipocitratúria leva a formação de cálculo de cálcio? Citrato é uma base! Só que além de ser uma base, é uma substância que protege a gente da formação de qualquer cálculo! Cálcio, ácido úrico, cistina, estrutiva... Qualquer cálculo! Sabe por quê? Porque é uma substância que aumenta o limite de solubilidade na urina! Dos solutos ali presentes... Então, se o cara tem uma grande quantidade de citrato na urina, ele está protegido, não vai formar cálculo... Só que tem gente que nasce liberando pouco citrato na urina! E aí não tem jeito... Vai formar cálculo!

PODE SER PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA (ATR I).

TRATAMENTO: CITRATO OU BICARBONATO DE POTÁSSIO.

Ah, e eu posso adquirir hipocitratúria também, Humberto? Pode... Vou te dar um exemplo: na ATR tipo 1, uma condição que leva a uma acidose crônica, o rim tenta segurar, reter base! Ele não vai jogar fora citrato (na urina)... Ele segura a base que ele tem e manda para o sangue! Só que ele acaba ficando predisposto a formar cálculos, porque está em hipocitratúria! O citrato é reabsorvido, fica em pouca quantidade na urina e não exerce seu efeito protetor!

CÁLCULOS DE FOSFATO DE CÁLCIO

- Fatores que aumentam especificamente o risco de cálculos de fosfato, sem interferir na chance de formação de cálculos de oxalato: (1) hiperfosfatúria (2) pH urinário > 6.5 (urina mais alcalina). Os cálculos de fosfato de cálcio são mais frequentes nos portadores de distúrbios metabólicos que afetam diretamente os ossos causando desmineralização, como o hiperparatireoidismo primário e a acidose tubular renal distal (tipo 1).

TRATAMENTO:

- O tratamento é o mesmo, mas com algumas ressalvas: no tocante a reposição de citrato/bicarbonato de potássio, tal conduta aumenta a citratúria, mas também aumenta o pH urinário! É importante saber que **AS VARIAÇÕES DE PH URINÁRIO NÃO INFLUEM NA FORMAÇÃO DE CÁLCULOS DE OXALATO DE CÁLCIO**, mas uma urina com pH > 6.5 aumenta a chance de cálculos de fosfato de cálcio. Tem que ficar monitorando o pH! Por fim, **na presença de hiperfosfatúria, recomenda-se a RESTRIÇÃO DE FOSFATO NA DIETA**.

CÁLCULOS DE ESTRUVITA (FOSFATO TRIPLO/FOSFATO DE AMÔNIO MAGNESIANO):

"É O CÁLCULO INFECCIOSO, COM PH URINÁRIO ALCALINO..."

É tranquilo reconhecer em prova... É o cálculo que surge depois de uma infecção e deixa o pH urinário alcalino! E qual o pH normal da urina mesmo? Varia de 5,0 – 7,0! Então, acima de 7 é alcalino e abaixo de 5 é ácido! E por que fica alcalino? Algumas bactérias produzem uma enzima chamada UREASE. Essa enzima pega a ureia da urina e transforma em amônia! Amônia é base! Aumenta o pH!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

E quando aumenta o pH eu começo a precipitar substâncias que não precipitam no pH ácido: fosfato e magnésio! Eles se unem e formam um cálculo triplo de fosfato, magnésio e amônio!

PROTEUS (principal!), PSEUDOMONAS, KLEBSIELLA, PROVIDENTIA → PRODUTORAS DE UREASE → INFECÇÃO URINÁRIA DE REPETIÇÃO

Os cálculos de estruvita (fosfato triplo ou fosfato de amônio magnesiano) correspondem a 10-20% de todos os cálculos. As bactérias produtoras de urease são, geralmente, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella. São patógenos que geralmente estão presentes em pacientes que tem infecção urinária de repetição! Então, são fatores de risco para litíase por estruvita as condições relacionadas à infecção do trato urinário em geral, como sexo feminino, bexiga neurogênica, anomalias congênitas da via urinária, prostatismo e drenagem crônica da via urinária com cateter (nefrostomia, cateter vesical de demora).

MAIORIA DA COMPOSIÇÃO DOS CÁLCULOS CORALIFORMES!

Os cálculos de estrutiva são aqueles que mais levam à formação dos cálculos coraliformes! Aquele cálculo grande, que costuma ocupar toda a pelve renal. São radiopacos! Esse cálculo sai da pelve e vai obstruir ureter? Mas nem pensar... Ele tá preso ali! A conduta, a intervenção urológica é diferente aqui! Vamos ver mais pra frente...

DIAGNÓSTICO: PH URINÁRIO > 7,0 + URINOCULTURA POSITIVA PARA GERME PRODUTOR DE UREASE

TRATAMENTO:

INTERVENÇÃO UROLÓGICA: é fundamental a retirada dos cálculos coraliformes ou obstrutivos. A LOCE e nefrolitotomia percutânea são geralmente as abordagens para retirar esses cálculos.

ANTIBIOTICOTERAPIA: voltada para a bactéria em questão. O tratamento deve ser prolongado na presença de cálculos que ainda não foram retirados – a utilização de antibióticos esteriliza temporariamente a urina, mas a infecção retorna em um curto período, pois a terapêutica antimicrobiana não atinge bactérias que usualmente residem no interior dos cálculos desde o momento de sua formação. Por isso é importante a remoção por completo de todos os cálculos.

ÁCIDO ACETOIDROXÂMICO: é um inibidor da enzima urease. É um ácido que normaliza o pH... Reduz o pH e ainda reduz a formação de amônia! Além do ATB, eu deixo esse paciente com ácido acetoidroxâmico, até porque eu não posso deixar o paciente com ATB ad eternum. Tem diversos efeitos colaterais, como palpitações, cefaleia, diarreia, náuseas, vômitos, alucinações). Isso tem caído em prova...

CÁLCULO DE ÁCIDO ÚRICO

HIPERURICOSÚRIA

"O CÁLCULO É RADIOTRANSPARENTE E A URINA É ÁCIDA"

O ácido úrico precipita melhor quando a urina é ácida! Curiosamente, cerca de 20% dos pacientes com cálculo de oxalato de cálcio têm hiperuricosúria como único distúrbio metabólico.

DIAGNÓSTICO: ÁCIDO ÚRICO 24H > 800MG (HOMENS) E 750MG (MULHERES) + PH URINÁRIO < 5,0.

Uma história familiar de urolitíase e/ou gota geralmente está presente!

TRATAMENTO:

RESTRIÇÃO DIETÉTICA DE ALIMENTOS RICOS EM PURINAS E SÓDIO (MAIOR CONSUMO DE VEGETAIS E RESTRIÇÃO DE PROTEÍNAS):

Fígado, miolos, aves, alguns peixes – sardinha, arenque – aspargos, espinafre, etc. A redução dos níveis séricos é discreta, visto que a maior parte da produção deste composto é endógena. Não é de algo que você ingere durante a alimentação... Ácido úrico vem das purinas! Vem da degradação de material nucleico, de DNA, das purinas! Então, quando uma célula morre, o nosso organismo reaproveita o material nucleico e gera ácido úrico! Por isso, em síndromes em que há grande generação celular, como leucemia, linfoma, aumentam ácido úrico! Então, a dieta é importante? É... Mas não vai resolver o problema! Eu tenho que inibir a produção endógena!

ACETAZOLAMIDA OU BICARBONATO/CITRATO DE POTÁSSIO em casos refratários → ALCALINIZAR A URINA! BICARBONATO DE SÓDIO NÃO É UMA BOA OPÇÃO!

O ácido úrico não precipita em pH ácido? Sim... O que eu faço então? Alcalinizo a urina! Como faço isso? Citrato de potássio (citrato é uma base) ou acetazolamida (diurético inibidor da anidrase carbônica que age lá no TCP). A anidrase carbônica é a enzima responsável pela reabsorção do bicarbonato...

Se eu inibo essa enzima, o bicarbonato fica na urina! Só tome cuidado para não fazer bicarbonato de sódio! O sódio você tem sempre que restringir nos pacientes que formam cálculo! Até porque pode haver a formação de cálculo misto de ácido úrico e cálcio! Tem que fazer restrição!

ALOPURINOL → CASOS REFRATÁRIOS

É um inibidor da xantina oxidase (enzima do metabolismo das purinas), usado em pacientes nos quais as medidas acima não resolvem!

CÁLCULOS DE CISTINA

CISTINÚRIA

"CÁLCULO DE URINA ÁCIDA, RADIOPACO, RARO"

Raro (2-3% dos casos). 100% dos doentes tem uma doença chamada de cistinúria (doença genética autossômica recessiva)! Esse é o motivo pelo qual esse paciente elimina muita cistina na urina... Também é um cálculo de urina ácida!

DIAGNÓSTICO: CISTINA > 250MG URINA 24H (o normal é eliminar até 20mg). Achado patognomônico: CRISTAL HEXAGONAL.

TRATAMENTO: BICARBONATO/CITRATO DE POTÁSSIO OU ACETAZOLAMIDA + D-PENICILAMINA E TIOPRONINA

Eu alcalinizo a urina e dou D-penicilamina ou tiopronina (preferencial, por ser menos tóxica), que inibe a formação de cistina nas células.

Então...

ÁCIDO ÚRICO E CISTINA: se desenvolvem em **PH ÁCIDO**

ESTRUVITA E FOSFATO DE CÁLCIO: se desenvolvem em **PH BÁSICO**

OXALATO DE CÁLCIO: se desenvolvem **INDEPENDENTE DO PH**

CÓLICA NEFRÉTICA

- **OBSTRUÇÃO DE JUNÇÃO URETEROPÉLVICA (JUP): DOR LOMBAR**
- **OBSTRUÇÃO DE TERÇO MÉDIO E DISTAL DO URETER:** dor em região lombar que se **IRRADIA PARA O LIGAMENTO INGUINAL, TESTÍCULO OU GRANDES LÁBIOS E URETRA**.
- **OBSTRUÇÃO URETEROVESICAL (JUV):** eventualmente pode cursar com **DISÚRIA e POLACIÚRIA** (frequentemente confundidos com cistite bacteriana).

Diagnóstico:

- USG (ruim para ver ureter/examinador dependente)
- **TC DE ABDOME SEM CONTRASTE** (padrão-ouro)

Tratamento Agudo:

ANALGESIA + HIDRATAÇÃO + BLOQUEADOR ALFA-ADRENÉRGICO (TAMSULOSIN) = TERAPIA MÉDICA EXPULSIVA

Quando indicar intervenção urológica?

- **> 10MM**
- **BILATERAL**
- **RIM ÚNICO**
- **SINTOMAS REFRATÁRIOS, RECORRENTES.**
- **OBSTRUÇÃO COM INSUFICIÊNCIA RENAL**
- **CÁLCULO CORALIFORME**

Quais as opções terapêuticas?

→ **LECO**

- Cálculo proximal (rim/ureter proximal), < 2cm **e** densidade < 1.000 UH

→ **NEFROLITOTRIPSIA PERCUTÂNEA**

- Cálculo proximal (rim/ureter proximal), > 2cm **ou** densidade > 1.000 UH

→ **URETEROLITOTRIPSIA**

- Cálculo em terço médio ou distal do ureter

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Litíase Complicada

- Associação com **PIELONEFRITE OU IR OBSTRUTIVA**
- **NECESSIDADE DE DESOBSTRUÇÃO IMEDIATA: INTERVENÇÃO UROLÓGICA PALIATIVA COM NEFROSTOMIA PERCUTÂNEA OU STENT URETERAL DUPLO J**

Se o cálculo está complicado, a prioridade é desobstrução! Como eu faço isso? Duplo J! Se eu não conseguir passar o duplo J, não vai forçar até a morte... Faz o cateter J único! Qual é o nome do J único? Nefrostomia percutânea! Não confunda nefrostomia percutânea com nefrolitotripsia percutânea! Não caiam nessa pegadinha de concurso! Se tem febre ou aumento de creatinina, deve ser cálculo complicado! Tem que desobstruir primeiro! A conduta é emergencial!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. CONCEITOS INICIAIS E INJÚRIA RENAL AGUDA

Consequências da Injúria Renal:

→ **Redução da filtração glomerular**

- Retenção de escórias nitrogenadas (azotemia) gerando pericardite, encefalopatia, gastrite, disfunção plaquetária

→ **Desequilíbrio ácido-básico**

- Hipervolemia, acidose metabólica, hipercalemia, hipermagnesemia e hiperfosfatemia
- **HIPOCALCEMIA E HIPONATREMIA ("BACANA → baixa cálcio e sódio")**
- **SE IRA + HIPOCALEMIA:** pensar em **(1) AMINOGLICOSÍDEOS; (2) ANFOTERICINA B; (3) LEPTOSPIROSE GRAVE; (4) HIPERTENSÃO MALIGNA.**
  - ✓ **Obs:** a acidose "protege" a hipocalcemia, pois "desgruda" o cálcio ligado a albumina. A alcalose faz o contrário, pois "gruda" o cálcio na albumina. Então, se o paciente estiver com cálcio baixo e bicarbonato baixo (acidose), é recomendado que primeiro se reponha o cálcio, para depois repor o bicarbonato, pois caso contrário o cálcio livre vai se ligar a albumina, despencar, e gerar crise convulsiva/arritmia cardíaca.
  - ✓ **Obs:** na IRA grave é comum o encontro de acidose metabólica, sendo esperado um aumento do ânion-gap, independentemente da etiologia (na IRA por si só ocorre retenção de ânions não medidos, como hipurato e sulfato). IRA com AG reduzido sugere mieloma múltiplo, pois as cadeias leves (em excesso na circulação) são proteínas catiônicas "não medidas".

Diante de IRA com AG aumentado e presença de cristais de oxalato na urina, temos que pesquisar o "gap osmolar" do plasma (diferença entre a osmolaridade medida e a osmolaridade calculada). Se o valor for > 10 (alto), a principal hipótese é intoxicação por etilenoglicol. O etilenoglicol é transformado em oxalato, o qual é excretado na urina e forma os referidos cristais.

→ **Função endócrino-metabólica**

- Redução de EPO: anemia
- Redução da ativação de vitamina D: alteração óssea
- Dislipidemia, aterogênese acelerada, desnutrição

Lesão renal aguda ou crônica?

Pensar em crônica quando...

1) Anemia/alteração óssea

2) Creatinina prévia alterada

3) Alterações na USG: tamanho renal < 8,5cm e perda da relação córtico-medular ("dissociação córtico-medular")

Lesão Renal Aguda

Definição:

"É reversível e tem evolução rápida"

- Elevação de creatinina ≥ 0,3 em 48h ou ≥ 50% em 7 dias
- Débito urinário < 0,5ml/kg/hora em 6 horas

Classificação:

→ **Pré-renal (55%)**

- Causas: hipovolemia/hipotensão
- Conduta: restaurar a volemia
  - ✓ As principais causas de IRA pré-renal são: hipovolemia absoluta (ex: hemorragia, vômitos, diarreia, sequestro de líquido para o terceiro espaço, como grandes queimaduras, pancreatite); hipovolemia relativa, isto é, redução do volume circulante efetivo mesmo com aumento do volume de líquido extracelular total (ex: ICC, cirrose); drogas que bloqueiam a autorregulação da TFG (AINE, IECA, BRA e ciclosporina - esta última causa vasoespasmo da arteríola aferente).

→ **Intrínseca (40%)**

- Causas: NTA, NIA, glomerulopatia
- Conduta: abordar a causa

→ **Pós-renal (5%)**

- Causas: próstata, tumor pélvico

Até hoje persiste a controvérsia acerca de qual seria a melhor solução: cristaloide ou coloide? Não há provas de diferenças significativas entre ambas, logo, na prática, os cristaloides acabam sendo os mais usados, por serem mais baratos e disponíveis. O que se sabe é: (1) as soluções de hidroietilamido (um coloide sintético que esteve na moda por um tempo) NÃO devem ser usadas, pois aumentam a mortalidade e o risco de IRA; (2) no TCE grave as soluções cristaloides são preferíveis à albumina... Discute-se também se no paciente crítico em geral deveríamos preferir soluções cristaloides "balanceadas", isto é, que contêm substâncias alcalinizantes, como lactato (ex: Ringer). O lactato é convertido em bicarbonato pelo fígado. Não há, entretanto, confirmação de superioridade destas últimas em tal contexto.

Quando grandes volumes de SF0,9% são ministrados em curto espaço de tempo (ex: > 2L em bolus), o excesso de cloreto acaba gerando acidose metabólica hiperclorêmica. O mecanismo é: (1) a expansão do líquido extracelular, por si só, dilui o bicarbonato plasmático; (2) como o cloreto está presente em excesso no SF, ele acaba sendo preferencialmente retido pelos rins para manter o equilíbrio eletroquímico do plasma. Em geral, essa acidose é leve e sem repercussões clínicas, resolvendo-se espontaneamente com o passar do tempo se a função renal estiver adequada. Não obstante, num paciente com acidose prévia, a sobreposição da "acidose do soro fisiológico", mesmo sendo discreta por si só, pode trazer o pH arterial para uma faixa perigosamente baixa.

Classificação:

ESTÁGIO	CREATININA SÉRICA	DÉBITO URINÁRIO
1	1.5-1.9 vezes a basal em 7 dias ou >0.3mg/dl em 48hs	<0.5 ml/kg/h por 6-12hs
2	2.0-2.9 vezes a basal	<0.5ml/kg/h por > 12hs
3	3.0 vezes a basal Ou Elevação da creatinina basal para >4mg/dl Ou Início de TRS Ou Em pacientes < 18 anos, queda no RFG estimado pra <35 ml/min por 1.73 m2	<0.3ml/kg/h por >24hs ou Anúria por >12 horas

Quando indicar diálise de urgência?

Síndrome urêmica inquestionável (encefalopatia, hemorragia, pericardite)
Hipervolemia grave refratária (HAS, edema pulmonar)
Hipercalemia grave refratária ou recorrente
Acidose metabólica grave refratária ou recorrente
Azotemia grave: ureia > 200
Intoxicação exógena por substâncias dialisáveis

Como diferenciar NTA e lesão pré-renal?

- Pré-renal ("consigo reabsorver"): urina concentrada e com menos Na^+
- NTA ("não consigo reabsorver"): urina diluída e com mais Na^+

Parâmetro	Pré-renal	NTA
Sódio urinário	Baixo (< 20)	Alto (> 40)
FE de sódio	Baixa (< 1%)	Alta (> 1%)
Densidade urinária	Alta (> 1020)	Baixa (< 1015)
Osmolaridade urinária	Alta (> 500)	Baixa (< 350)
Cilindro epit/granuloso	Ñ. Apenas hialinos	Presentes

Obs 1: dentre esses parâmetros, o mais confiável é a FE de sódio!

Obs 2: a FE de ureia é < 35% na pré renal e > 50% na NTA! É um parâmetro que não se altera com o uso de diuréticos.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Cumpre salientar que esta regra também possui exceções... Algumas etiologias de NTA apresentam forte componente pré-renal associado, como a fase inicial da sepse (vasodilatação generalizada), a rabdomiólise (sequestro líquido no 3º espaço criado pelo edema muscular) e a nefropatia induzida por contraste (vasoespasmo das arteríolas pré-glomerulares). Em todas essas condições, a despeito de haver lesão estrutural do epitélio tubular, podemos ter FENa < 1%. Outrossim, também é possível termos IRA pré-renal com FENa > 1%. É o que acontece, por exemplo, no paciente cuja causa de IRA pré-renal é o excesso de diuréticos (que "desligam" a reabsorção tubular de sódio), bem como no portador prévio de DRC que "agudiza" com a hipoperfusão renal (os néfrons remanescentes na DRC aumentam sua excreção obrigatória de sódio a fim de compensar a perda de massa renal funcionante, logo, são menos capazes de reabsorver sódio caso necessário.

Relação Ureia/Creatinina

- **> 40: IRA PRÉ-RENAL** **< 20: NTA**

Cumpre salientar, no entanto, que existem outras causas para uma relação Ur/Cr > 40 não relacionadas à IRA pré-renal, por exemplo: hemorragia digestiva alta (a metabolização da hemoglobina por enterobactérias produz grande quantidade de ureia que é imediatamente absorvida), hiperalimentação e estados hipercatabólicos (em ambas há excesso de produção endógena de ureia, na primeira por metabolismo das proteínas ingeridas, na segunda por catabolismo de proteínas teciduais) e uso de glicocorticoide (aumento do catabolismo muscular). Logo, para atribuir uma relação Ur/Cr > 40 à IRA pré-renal é preciso ter um quadro clínico condizente.

Enfim... Na dúvida, **O MELHOR A FAZER É A CHAMADA "PROVA DE VOLUME"** (aliás, é isso que se costuma fazer na prática, dada a baixa disponibilidade dos exames de bioquímica urinária em nosso meio). Se for IRA pré-renal, um bolus de solução salina IV irá restaurar a diurese e melhorar a azotemia, aumentando também a excreção de sódio e água (este procedimento é diagnóstico e terapêutico ao mesmo tempo). Se for NTA, não haverá melhora de nenhum desses parâmetros.

Lembrando...

- A causa mais frequente de NTA é a SEPSE!
- As 3 cirurgias com maior risco de IRA no pós-operatório são: (1) cirurgia cardíaca com CEC; (2) cirurgia vascular com clampeamento aórtico acima da origem das artérias renais. (3) grandes cirurgias intraperitoneais.
- Grandes queimados e pancreatite aguda são causas que não devemos esquecer!

Biópsia Renal

A biópsia renal **COSTUMA SER RESERVADA NA PRÁTICA PARA OS PACIENTES EM QUE OS DIAGNÓSTICOS DE IRA PRÉ-RENAL, IRA PÓS-RENAL E NTA ISQUÊMICA E/OU TÓXICA FORAM DEVIDAMENTE AFASTADOS**, ou seja, nas situações em que **O MAIS PROVÁVEL É QUE SE TRATE DE OUTRAS FORMAS DE IRA INTRÍNSECA** (ex: glomerulopatias, nefrites intersticiais, microangiopatia). A biópsia é o método padrão-ouro para confirmação diagnóstica, servindo também para estratificação do prognóstico, com base no quanto há de lesão parenquimatosa "ativa" (necroinflamação) e no quanto há de lesão "inativa" (cicatrização fibrótica residual).

Novos Marcadores de IRA

Nos últimos anos algumas substâncias mais sensíveis e específicas para a detecção de lesões parenquimatosas têm sido estudadas, mas nenhuma foi definitivamente incorporada na prática clínica... As mais promissoras são o **KIM01** (Kidney Injury Molecule) e o **NGAL** (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin). Ambas são proteínas transmembrana exclusivamente produzidas pelas células tubulares renais lesadas, não sendo expressas em quantidades apreciáveis pelo rim saudável, tampouco por tecidos extrarrenais. Suas funções seriam o aumento da fagocitose de debris intratubulares, bem como uma ação anti-inflamatória local. **O AUMENTO DE SEUS NÍVEIS URINÁRIOS E/OU SÉRICOS PARECE INDICAR INJÚRIA RENAL INTRÍNSECA DE FORMA BASTANTE PRECOCE**, o que seria interessante considerando-se o desenvolvimento de medidas preventivas da NTA no futuro.

Nefropatia Induzida por Contraste

- O contraste iodado causa:
  - ✓ **VASOCONSTRIÇÃO DAS ARTERÍOLAS PRÉ-GLOMERULARES**
  - ✓ **TOXICIDADE TUBULAR DIRETA**
  - ✓ **PRECIPITAÇÃO E OBSTRUÇÃO INTRATUBULAR**
- **OS CONTRASTES IÔNICOS E HIPEROSMOLARES ACARRETAM MAIOR RISCO**.
- A azotemia se instala 24-48h após o exame, atingindo seu ápice entre o 3º e 5º dia, resolvendo-se espontaneamente após 1 semana. Geralmente se manifesta com diurese > 400ml/dia (IRA não oligúrica) e a necessidade de diálise é incomum.
- **O PRINCIPAL FATOR DE RISCO É DRC PRÉVIA**, especialmente nefropatia diabética. Lembre que **DEVEMOS SUSPENDER A METFORMINA ANTES DE UM EXAME COM CONTRASTE IODADO PELO RISCO DE ACIDOSE LÁTICA GRAVE**.

E a profilaxia da nefropatia induzida por contraste?

Na atualidade, a prevenção da nefropatia induzida por contraste em pacientes de alto risco (isto é, aqueles com disfunção renal prévia, principalmente nefropatia diabética) é feita preferencialmente com **EXPANSÃO VOLÊMICA POR MEIO DE SOLUÇÃO SALINA ISOTÔNICA (SF0,9% OU RINGER).** Até pouco tempo atrás falava-se em solução bicarbonatada + acetilcisteína para o paciente de alto risco, porém, ensaios clínicos randomizados e controlados de grande porte parecem ter dado um fim a essa discussão. Ficou demonstrado que o acréscimo de bicarbonato não é superior à solução salina isotônica, sendo apenas mais trabalhoso de preparar e mais caro. O mesmo aconteceu em relação à acetilcisteína. A única diferença está no esquema de prescrição:

Pacientes não internados: 3ml/kg/h IV na hora que antecede o procedimento, mantendo uma infusão de 1-1,5ml/kg/h por 4-6h após o procedimento, ministrando no mínimo 6ml/kg no total, independentemente do tipo de solução salina escolhida.
Pacientes internados: 1ml/kg/h IV por 6-12h antes do procedimento, mantendo 1ml/kg/h por 6-12h após o procedimento.

E como funciona na IRA POR RABDOMIÓLISE?

Na rabdomiólise (CPK > 5.000 ou aumento progressivo independentemente do valor atual, no contexto de lesão muscular grave), a conduta se baseia em **RESSUCITAÇÃO VOLÊMICA PRECOCE E AGRESSIVA.** A solução de escolha é a **SALINA ISOTÔNICA**, geralmente ministrada a uma taxa de **1-2 litros por hora**. Essa taxa de infusão deve ser ajustada com o objetivo de **forçar a diurese até valores entre 200-300ml/h**, cujo intuito é "lavar" a mioglobina dos túbulos (acelerando o fluxo urinário). Quando o paciente começa a urinar, pode-se associar uma infusão de **BICARBONATO** com o intuito de **alcalinizar a urina**, o que parece diminuir a toxicidade tubular da mioglobina. Um esquema muito usado é correr em outro acesso, paralelamente à infusão de salina isotônica, uma solução contendo **150ml (3 ampolas de 50ml) de bicarbonato de sódio 8,4% misturado a 1 litro de SG5%** (o que dá uma solução com aproximadamente 130mEq/L de bicarbonato). Esta solução é infundida a uma taxa inicial de **200ml/h**, ajustando-se para manter um pH urinário > 6,5 (medir o pH urinário a cada 2h). Para se poder ministrar bicarbonato IV os pré-requisitos são: (1) ausência de hipocalcemia; (2) pH arterial < 7,5; (3) HCO3 plasmático < 30. Como a alcalose metabólica resultante da infusãopode reduzir a calcemia, é mandatório monitorar o cálcio iônico do paciente (também a cada 2h).

Se ocorrer qualquer um destes 3 fatores, a infusão deve ser suspensa, mantendo-se apenas a infusão de salina isotônica. Também deve ser suspensa se o pH urinário não ficar > 6,5 após 3-4h de infusão. Se todas as metas forem atingidas, mantém-se a infusão de bicarbonato junto com a salina isotônica até que os níveis de CPK caiam abaixo de 5.000.

DIURÉTICOS podem ser usados para ajudar a "forçar" a diurese de pacientes volemicamente repostos que não atingem o débito urinário preconizado. Pode-se utilizar diurético de alça, como a furosemida, ou diurético osmótico, como o manitol.

2. DOENÇA RENAL CRÔNICA

Definição: "É irreversível e tem evolução mais lenta"
- Anormalidade estrutural/funcional **≥ 3 MESES** (ex: albuminúria)
- TFG < 60 e/ou albuminúria > 30mg/dia

Como estimar a TFG?
- **Inulina:** padrão-ouro (pouco usada)
- **Clearance de creatinina:** urina 24h, MDRD, CKD-EPI, Cockroft-Gault*.

Valor normal: 90-120 (*) 140 – idade x peso/creatinina sérica x 72. Se mulher: x 0,85

Fatores de Risco:
Os principais são: (1) baixo peso ao nascer; (2) obesidade infantil; (3) HAS; (4) DM; (5) doenças autoimunes; (6) história familiar de DRC; (7) idade avançada; (8) etnia afrodescendente; (9) IRA prévia; (10) alterações persistentes no sedimento urinário, principalmente proteinúria; (11) anormalidades estruturais do trato urinário.

Causas:
- Principais: DM (mundo), HAS (Brasil), glomerulopatias...

Se rim de tamanho normal ou aumentado:
A: amiloidose
U: uropatia obstrutiva
M: mieloma múltiplo
E: esclerodermia
N: "nos rins" → cisto nos rins → doença renal policística
D: diabetes
A: anemia falciforme
H: HIV

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Classificação (KDIGO):

ESTADIAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA (KDIGO – 2013)		
Estágios da TFG	**TFG (ml/min/1.73m2)**	**SIGNIFICADO**
G1	≥ 90	Normal
G2	60-89	Diminuição leve
G3a	45-59	Diminuição leve a moderada
G3b	30-44	Diminuição moderada a grave
G4	15-29	Diminuição grave
G5	<15	Falência renal
Estágios da Albumina	**Albuminúria (mg/dia)**	**SIGNIFICADO**
A1	<30	Normal
A2	30-300	Aumento moderado
A3	>300	Aumento grave

FONTE: SANAR-FLIX

Manifestações/Complicações:

Anemia

Causas:

- ↓EPO = ANEMIA NORMOCÍTICA/NORMOCRÔMICA

A principal causa da anemia do doente renal crônico é a ↓EPO, que cursa com uma anemia normocrômica e normocítica, visto que não há problema algum na medula óssea. Entretanto, o surgimento deste sintoma pode ter uma origem multifatorial! Também constituem causas de anemia do renal crônico:

- CARÊNCIA DE FERRO = NÃO HÁ RESPOSTA À REPOSIÇÃO DE EPO.

É a segunda causa mais importante! Olha que curioso... Todo paciente nefropata crônico sofre microulcerações no TGI e perde sangue! E como é que eu sei que o meu paciente está com uma anemia por carência de ferro? Quando ela é hipocrômica e microcítica? Calma aí! Ela é hipo/micro quando é um pouco mais avançada... No começo ela é normo/normo! Ah, todo paciente nefropata crônico perde cronicamente sangue? Sim! É por isso que eu dou sulfato ferroso todo dia pra ele? Sim! O paciente perde sangue todo dia! Sofre microulcerações no TGI! Ninguém sabe direito o porquê... Então, já que pode ser normo/normo, como vou saber que essa anemia é por carência de ferro? Simples... Quando eu der EPO para o paciente, a medula não vai responder, porque não tem ferro, não tem matéria prima!

- ↓MEIA-VIDA DAS HEMÁCIAS (HEMÓLISE) = ↑RETICULÓCITOS

Ocorre pelo ↑PTH, que é tóxico para as hemácias! A hemácia morre antes do tempo... Hemólise! O paciente começa a ter uma anemia hemolítica! E como é que eu sei que o paciente tem anemia hemolítica? Pelo aumento de reticulócitos!

- LESÃO MEDULAR = LEUCOPENIA.

O PTH e os outros compostos nitrogenados também podem lesar a medula! E se tem lesão na fábrica, na medula, não vai ser só anemia... Na medula também tem célula branca! Vai haver uma anemia acompanhada de leucopenia!

- CARÊNCIA DE FOLATO OU B12 = MACROCITOSE

Cada vez menos frequente na nossa prática... Mas pode acontecer! Desconfio quando há macrocitose!

Tratamento:

- **Reposição de EPO/Darbopoetina** (possui meia-vida mais longa e permite administração subcutânea mensal).
- **INDICAÇÃO DE INÍCIO: HB < 10.**
- **SEMPRE AVALIAR OS ESTOQUES DE FERRO ANTES!**
- **Se ferritina < 200 e saturação de transferrina < 20%: FERRO IV** (se em tratamento conservador ou dialise peritoneal → ferro VO).
- **Se macrocitose:** investigar e avaliar reposição de folato e B12
- **ALVO: HEMOGLOBINA ENTRE 10 E 12.** Acima disso **AUMENTA PA E RISCO CARDIOVASCULAR.** O ideal é não recorrer à hemotransfusão, pois isso pode sensibilizar o paciente contra aloantígenos que posteriormente dificultarão a realização de um transplante renal, aumento o risco de rejeição ao enxerto. O principal resultado terapêutico é a MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA. NÃO HÁ EVIDÊNCIAS DE AUMENTO DE SOBREVIDA DE FORMA SIGNIFICANTE.
- **COMPLICAÇÃO DO USO DE EPO: HAS**

Osteodistrofia Renal

↓CALCITRIOL = HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

É decorrente da falta de calcitriol! Hiperparatireoidismo secundário! Pode ser ocasionada por 3 mecanismos diferentes!

(1) OSTEÍTE FIBROSA CÍSTICA → HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO → ALTO 'TURN-OVER' (MAIS COMUM)

A osteodistrofia renal mais importante da nossa prática (e da nossa prova) é causada pelo hiperparatireoidismo secundário! Nós chamamos de osteíte fibrosa cística! Aqui, por causa do hiperpara, esse osso está remodelando o tempo todo! Por isso é chamada de alto turn-over! O remodelamento está ocorrendo de maneira muito rápida!

(2) DOENÇA ÓSSEA ADINÂMICA → (PTH <150) → BAIXO 'TURN-OVER' ('BARBEIRAGEM' NO TRATAMENTO)

Aqui é barbeiragem, é erro nosso! Quando eu "hiper-trato" um hiperparatireoidismo secundário, esse osso que estava remodelando muito rápido para de remodelar! O osso para! O osso fica parado... Você "hiper-tratou"! Fica parada... Chamamos de doença óssea adinâmica! O paratormônio normalmente está abaixo de 150! É baixo turn-over!

(3) OSTEOMALACIA → INTOXICAÇÃO DE ALUMÍNIO → BAIXO 'TURN-OVER' (RARO, PRATICAMENTE NÃO EXISTE MAIS)

Nada mais é do que o raquitismo no adulto... É causada pela intoxicação pelo alumínio! Antigamente se usava como quelante do fósforo, estava envolvido nas máquinas antigas de hemodiálise, mas não se vê mais nada disso hoje em dia!

Entendendo a osteíte fibrosa cística...

CALCITRIOL → ACELERADOR DA ABSORÇÃO DE CÁLCIO E FREIO DA PARATIREOIDE!

Se a doença óssea adinâmica é por barbeiragem no tratamento e a osteomalácia quase não existe na nossa prática, o que importa pra gente é a osteíte fibrosa cística! Aqui, a forma de apresentação mais comum, onde temos o hiperparatireoidismo secundário, podemos afirmar que a causa é a ↓CALCITRIOL (considerado o 'acelerador' da absorção de cálcio no intestino e o 'freio' da paratireoide). É um hiperparatireoidismo secundário à queda do calcitriol! Sem calcitriol a paratireoide fica "desembestada" e libera muito PTH! Além disso, para entender a doença óssea, a gente tem que entender que o calcitriol também age no intestino "acelerando" a absorção de cálcio! Ele "abre a porteira" do intestino para que o cálcio seja absorvido! O cálcio cai! O paciente nefropata crônico tem hipocalcemia!

O GRANDE VILÃO É O FOSFATO → INIBE CALCITRIOL E SE LIGA NO CÁLCIO IMPEDINDO A SUA ABSORÇÃO!

Além disso, surge um outro vilão na história, que torna o hiperparatireoidismo secundário muito mais grave no nefropata crônico: o FOSFATO. Como eu tenho uma diminuição da TFG, não consigo eliminar esse composto. E o fosfato, por sua vez, é capaz de INIBIR o pouco calcitriol que é liberado! Inibindo o calcitriol eu diminuo ainda mais a absorção de cálcio e diminuo ainda mais o cálcio sérico! E, para piorar, SE LIGA NO CÁLCIO (formando fosfato de cálcio – molécula indivisível e inabsorvível) no intestino, diminuindo sua absorção. E o cálcio também é um freio da paratireoide! A glândula fica completamente "desembestada"! Perdeu o seu freio e o seu ABS, vamos brincar assim...

Quais as consequências desse processo?

↑PTH = ↑OSTEOBLASTOS E OSTEOCLASTOS → "CONSTRUÇÃO-RECONSTRUÇÃO" SEM A MATÉRIA-PRIMA (CÁLCIO) = OSTEÍTE FIBROSA CRÔNICA

A paratireoide perde os seus freios e fica desembestada: ↑cavalar de PTH. Se tem pouco cálcio, o PTH vai estimular o Pitbull do osso! Vai tentar conseguir cálcio de algum jeito... Como resultado, há o estímulo de OSTEBLASTOS E OSTEOCLASTOS! Isso mesmo, não é só o osteoclasto que é estimulado! O PTH é o hormônio do cálcio, mas também é o hormônio da regeneração óssea! Estimula o pedreiro do osso! Estimula o osteoblasto também! A consequência desse processo é uma dinâmica de 'construção-reconstrução-construção-reconstrução'. Maaaas, para que esse processo ocorra de maneira correta, precisaríamos da obra-prima do processo: o cálcio. Pois é... Mas não tem cálcio. O osso está sendo reconstruído sem cálcio! Fica fibroso: OSTEÍSTE FIBROSA CÍSTICA.

E qual seria a clínica?

DOR LOMBAR, FRATURAS PATOLÓGICAS, PRURIDO

O paciente, claro, vai ter dor óssea, principalmente na região lombar. Fraturas patológicas e fraqueza por causa da falta de cálcio... E prurido, por causa do PTH. O prurido chega a ser desesperador! Anti-histamínico e corticoide não costumam resolver! E pior... Não cura nem com hemodiálise! Você só consegue diminuir esse prurido tratando direito o hiperpara e diminuindo o PTH!

E o laboratório?

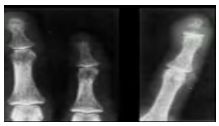
↑FOSFATO, PTH, FA

O aumento de fosfato é por causa da insuficiência renal! O aumento de PTH é por conta da queda de calcitriol! E o aumento da FA é por conta do processo de regeneração óssea!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

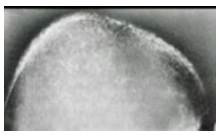
E os achados no RX?

REABSORÇÃO SUBPERIOSTEAL DAS FALANGES (PATOGNOMÔNICO)



As falanges distais são locais onde deve haver regeneração óssea de maneira muito intensa! Quando você radiografa, o branco do osso aparece por causa do cálcio! Aqui, as falanges distais começam a ficar mais escuras! Esse achado é patognomônico! O RX de mãos nos mostra isso!

CRÂNIO EM SAL E PIMENTA



Não é patognomônico... Pode acontecer no mieloma, em outras lesões... Nesse RX de crânio, as pontinhas brancas equivalem ao sal e as pontinhas pretas equivalem a pimenta.

COLUNA EM 'RUGGER JERSEY'

A morte é mais suave... Como é a camisa de um jogador de Rugby? É listrada! Você vê uma listra branca, uma preta, uma branca, uma preta...

TUMOR MARROM (OSTEOCLASTOMA).

Isso não é uma neoplasia... Nós chamamos e osteoclastoma! São cistos que vão se formando no osso! E é marrom porque não tem cálcio dentro... Osteoclastoma ou tumor marrom!

Como tratamos o hiperpara secundário?

FASE INICIAL:

RESTRIÇÃO DE FÓSFORO NA DIETA (proteínas e outros diversos alimentos): **800-1000MG/DIA**

Bora ver se você está entendendo... Quem foi o grande vilão dessa história? Quem foi que chegou e foi o grande vilão? Fosfato! A primeira coisa que eu tenho que fazer pra esse paciente é dieta de fósforo! E onde é que está o fósforo? Na proteína! A proteína é a nossa principal fonte de fósforo! É por isso que o paciente nefropata crônico faz restrição proteica! O problema é que o fósforo também está presente na maioria dos alimentos...

DRC ESTÁGIOS IV E V:

Portanto, quando eu chego nos estágios IV e V, onde a TFG está muito baixa, o fósforo que entrar, vai ficar. Então, eu tenho que impedir que esse fósforo da dieta entre! E como é que eu posso tentar impedir a absorção intestinal desse fósforo da dieta? Eu tenho que dar, junto das refeições, alguém para se ligar no fósforo e, uma vez ligado, não seja absorvido! Quem é essa pessoa, que ao se ligar ao fósforo, faz uma molécula indivisível e inabsorvível?

QUELANTES DO FÓSFORO!

→ **CARBONATO DE CÁLCIO**

O uso CRÔNICO de CARBONATO DE CÁLCIO ↑RCV!

→ **SEVELAMER (RENAGEL®) OU LANTHANUM SE CÁLCIO > 9,5.**

Eu uso um quelante do fósforo! O principal que nós temos é o carbonato de cálcio. Tem que dar junto da dieta! O problema é que o uso crônico do carbonato de cálcio pode aumentar o risco cardiovascular. Hoje, existem outros quelantes do fósforo... O Sevelamer ou Lanthanum, muito mais caros, são tão eficazes quanto, mas não aumentam o risco cardiovascular (não é cálcio). O Sevelamer é até concedido pelo SUS.

O CALCITRIOL SÓ DEVE SER UTILIZADO COM CRITÉRIOS!

Se na deficiência de EPO, eu dava EPO, por que não dou calcitriol para a deficiência de calcitriol? Porque eu não sou doido! Se eu der calcitriol, ele é um acelerador da absorção intestinal de cálcio, certo? Então, se eu der calcitriol, eu vou absorver mais cálcio. Vai aumentar cálcio no sangue! E esse cálcio vai encontrar com quem, que está alto? Com o fosfato!

→ **SE O PRODUTO 'CÁLCIO X FÓSFORO > 60: DISFUNÇÃO ORGÂNICA (CARDIOPNEUMOPATIA RESTRITIVA + CALCIFILAXIA)**

Acaba ocorrendo a formação de 'pedrinhas de fosfato de cálcio', que se depositam em coração, pulmão (cardiopneumopatia restritiva) e pele. Essas pedrinhas invadem os capilares da pele, levando a sua necrose! Chamamos esse processo de calcifilaxia (foto)! E aí você sabe que o paciente está sofrendo as consequências da formação das "pedrinhas de fosfato de cálcio" quando você multiplica um pelo outro. Quando você tem o que chamamos de "duplo produto" superior a 45-70 (depende da literatura), essas manifestações ocorrem! É por isso que não usamos calcictriol assim, a toa... Só poderemos utilizar o calcitriol com critério! E os achados cutâneos podem confundir com a nefropatia, neuropatia diabética... Quando é que eu vou pensar em calcifilaxia? Quando eu olhar a equação, o duplo produto!

→ **SE VITAMINA D BAIXA E FOSFATO NORMAL = PODE USAR CALCITRIOL!**

Quando eu uso calcitriol, então? Quando o fosfato está normal! Quando ele não está em excesso no sangue... Ou então se a vitamina D está baixa... E aí eu faço a reposição!

E o Cinacalcet (Sensipar®)?

CALCIOMIMÉTICO = ↓PTH

É um cálciomimético. Assim, consegue enganar a paratireoide! A paratireoide pensa que tem cálcio circulando, mas não tem... E como o cálcio é o freio da paratireoide, ela pára... Ocorre a↓PTH.

Existe indicação de cirurgia?

PARATIREOIDECTOMIA SUBTOTAL SE AUSÊNCIA DE RESPOSTA AO TRATAMENTO CLÍNICO!

Se eu trarei o meu paciente e ele continua com clínica, o que me resta fazer é cirurgia... Paratireoidectomia subtotal! Essa é a única indicação!

Então... Entendendo!

Se ocorrer hipercalcemia com a reposição de calcitriol, deve-se trocar esta medicação por uma análogo sintético que exerce o mesmo efeito de supressão da secreção de PTH pelas paratireoides, mas com menos risco de aumentar a absorção intestinal de cálcio, como o paricalcitol. Opcionalmente, podemos lançar mão da classe dos calcimiméticos, isto é, drogas que estimulam o sensor extracelular de cálcio das células paratireoidianas, "sensibilizando" a glândula aos níveis de cálcio livre circulante, o que reduz o PTH e consequentemente a calcemia. Como membro desta última classe citamos o cinacalcet.

DETALHE IMPORTANTE – QUESTÃO UNIFESP!

Atenção para o detalhe: **A DECISÃO DE MODIFICAR O TRATAMENTO** clínico do hiperparatireoidismo secundário, por exemplo, acrescentando calcitriol/paricalcitol ou calcimiméticos **NÃO DEVE SER TOMADA COM BASE EM UMA ÚNICA DOSAGEM DE PTH ELEVADA!** É preciso que o aumento seja comprovadamente progressivo... O motivo é que um valor alto isolado pode ser apenas transitório (principalmente quando leve a moderado), refletindo uma resposta adaptativa à progressão da DRC, com posterior retorno aos valores prévios mais baixos.

Além disso, ressalta-se que um nível de PTH entre 150-300 está acima do normal, porém, para o portador de DRC (devido à resistência do tecido ósseo ao PTH induzida pelas toxinas urêmicas e pelas citocinas inflamatórias) trata-se de uma faixa de valores razoável visando manter o turnover ósseo o mais próximo do normal quanto possível, quer dizer, valores de PTH < 100-150 se associam a maior risco de doença óssea adinâmica.

O principal objetivo terapêutico da osteodistrofia renal consiste justamente no controle dos níveis de PTH. A meta é mantê-lo entre 150-300.

ATENÇÃO PARA OUTRO DETALHE QUE PODE CAIR! **O USO DE WARFARIN É FATOR DE RISCO PARA CALCIFILAXIA!** Uma proteína chamada GLA-1, presente na matriz intersticial da parede vascular, responde pelo impedimento bioquímico da precipitação local de sais de fósforo e cálcio. O problema é que esta proteína é dependente de vitamina K, logo, sua síntese é passível de inibição pelo

Pegadinha de prova...

DRC + ↑CÁLCIO = BARBEIRAGEM NO TRATAMENTO OU HIPERPARATIREOIDISMO TERCIÁRIO → CIRURGIA!

Normalmente o cálcio está baixo! Se estiver alto, a primeira coisa que você tem que pensar é barbeiragem do tratamento! Dei muito carbonato de cálcio, fiz calcitriol na hora errada... Barbeiragem! Se não for, esse paciente vai estar com cálcio alto porque agora tem uma quantidade absurda de PTH sendo liberada! Normalmente o PTH está acima de 1000. É tanto PTH, que estimula tanto o Pitbull, que rói tanto osso, tanto osso, que ele acaba encontrando o cálcio que está lá no cafundó do osso! E esse cálcio começa a subir... O paciente é nefropata crônico... Esse cálcio ultrapassa o nível de fosfato e sobe no sangue! É o cálcio que aumenta do nada! Que situação é essa que o nefropata crônico produz tanto PTH assim? Normalmente nas fases mais avançadas da sua doença renal crônica! Nas fases mais avançadas de um hiperparatireoidismo secundário! São células que "decretam um golpe de estado" na paratireoide desembestada e resolvem trabalhar sozinhas! Em cima de um hiperparatireoidismo secundário, surge uma espécie de "tumor" em cima da glândula! É "COMO SE FOSSE" um adenoma de paratireoide (mas não é). Surge o hiperparatireoidismo terciário! É como se eu juntasse o hiperparatireoidismo secundário (decorrente da ↓calcitriol) com um primário ("tumor" das células da paratireoide, como se fosse um adenoma). 2 + 1 = 3! É uma ilha de células autônomas que se forma na glândula que já estava sem freio... Qual a conduta? Cirurgia!

Resumindo o tratamento...

→ **G3 (TFG: 30-59):**

- Restrição de fosfato na dieta (800-1000mg/dia)

→ **G4/G5 (TFG: 15-29/< 15):**

- Quelantes de fosfato (carbonato ou acetato de cálcio, sevelamer)
- Se calcifilaxia/cálcio > 9,5: optar pelo sevelamer
- Calcitriol se vitamina D estiver baixa (somente nessa situação)

→ **Hiperparatireoidismo terciário (hipercalcemia refratária)**

- Avaliar paratireoidectomia

2) Doença óssea Adinâmica (↓PTH)

- O tratamento em excesso suprimiu demais o PTH (baixo turn-over)
- Conduta: reduzir a "intensidade" do tratamento

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Observações Importantes – FGF-23

Lembre que tudo começa com a queda da TFG levando à retenção de fosfato (TFG < 60ml/min/1,73m2). Beleza... O balanço corporal positivo de fósforo acarreta dois efeitos iniciais: (1) estimula osteócitos a secretarem FGF-23; (2) estimula as paratireoides a secretarem PTH.

Os níveis de **FGF-23 se elevam de forma bastante precoce na DRC**, antes mesmo de surgir hiperfosfatemia (PO4 > 4,5). Há fortes evidências de que seu aumento seja um **FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR INDEPENDENTE**. Assim, prepõe-se que a dosagem de FGF-23 poderia orientar o início imediato de medidas terapêuticas como a restrição de fósforo na dieta, visando evitar o surgimento de franca hiperfosfatemia.

O FGF-23 (fator de crescimento de fibroblastos) é um hormônio que tem como objetivo negativar o balanço corporal de fosfato. Além de induzir fosfatúria, um de seus principais efeitos é a inibição da síntese renal de calcitriol (a forma ativa da vitamina D), o que reduz a absorção intestinal do fósforo presente na dieta. A queda do calcitriol é outro fator que estimula diretamente as paratireoides a secretarem PTH.

Doença Cardiovascular

É A PRINCIPAL CAUSA DE MORTE NO NEFROPATA CRÔNICO → "ATEROSCLEROSE ACELERADA"

É a principal causa de morte no nefropata crônico, via aterosclerose acelerada!

DISLIPIDEMIA: ↓HDL e ↑TG → A DISLIPIDEMIA É DECORRENTE DA DIMINUIÇÃO DO HDL (E NÃO AO AUMENTO DO LDL)!

→ TRATAMENTO COM ATORVASTATINA/FLUVASTATINA = REDUZEM O RISCO CARDIOVASCULAR (MELHORAM SOBREVIDA), MAS NÃO ALTERAM A FUNÇÃO RENAL!

É a mesma dislipidemia do paciente que tem síndrome metabólica. Aqui, mesmo com esse perfil lipídico, o tratamento é realizado com ATORVASTATINA (não pode usar ácido nicotínico, a melhor droga para aumentar HDL). Apesar da atorvastatina não agir diretamente em HDL e TG, realiza a estabilização da placa de ateroma – é uma droga que não precisa de ajuste de dose para pacientes renais. Outra droga que poderia ser utilizada sem ajuste de dose é a FLUVASTATINA (mas, a 'FLU é fraca'), menos eficaz. Tais estatinas reduzem o RISCO CARDIOVASCULAR (porque estabilizam a placa), mas NÃO ALTERAM A FUNÇÃO RENAL.

ATENÇÃO!

- A melhor estatina é a **ATORVASTATINA** por 2 motivos principais: maior potência e metabolização HEPÁTICA. Pode usar qualquer uma (ex: sinvastatina), mas deve-se lembrar de sempre CORRIGIR PARA FUNÇÃO RENAL.
- **Meta de PA na DRC: < 130 x 80**
- **Principal causa de morte: DOENÇA CARDIOVASCULAR**
- **Segunda causa de morte: INFECÇÃO!**

HAS: TRATA-SE COM RESTRIÇÃO DE SAL + IECA/BRA (ANTI-HIPERTENSIVOS QUE DIMINUEM A PROTEINÚRIA)

O paciente renal crônico é hipervolêmico! Então, o hipertenso hipervolêmico se beneficia demais da restrição de sal (que deve começar normalmente lá pelo G3). Entendam logo que em G3 eu faço restrição de sal e também faço restrição proteica para segurar o fósforo. E qual a droga que a gente vai usar? Normalmente é uma droga que impede a progressão da doença renal... Eu quero diminuir a lesão renal! Lesão renal é marcada pela presença de albuminúria... Eu uso anti-hipertensivos que sejam capazes de diminuir a proteinúria...

→ Se precisar de diurético... TFG < 30: USAR FUROSEMIDA

O tiazídico depende de uma boa TFG para funcionar! Se a TFG, então, estiver inferior a 30, o ideal é utilizarmos a furosemida, que age com qualquer TFG.

NÃO ESQUECE! OS TIAZÍDICOS, ISOLADAMENTE, DEIXAM DE SER EFICAZES A PARTIR DO ESTÁGIO G3 DA DRC.

FUROSEMIDA + HIDROCLOROTIAZIDA... QUANDO?

Se hipervolemia: restrição de sódio (< 2 gramas/dia). Se necessário, utilizar diuréticos, com preferência pelos que atuam na alça de Henle. Se a resposta for parcial, pode-se aumentar a dose. Se ainda assim a resposta não for satisfatória, pode-se tentar a estratégia de **BLOQUEIO SEQUENCIAL DO NÉFRON**, associando diurético de alça com tiazídico.

→ SE CONTRAINDICAÇÃO A IECA/BRA = BLOQUEADOR DO CANAL DE CÁLCIO/HIDRALAZINA → EVITAR ANLODIPINO → MENOR PROTEÇÃO RENAL!

Opções se contraindicações à IECA/BRA? Pode usar qualquer um... Geralmente usa bloqueador de canal de cálcio ou hidralazina. Mas qual o detalhe? EVITAR ANLODIPINO!

Observações Importantes

Aqui vale comentar sobre um detalhe curioso: o **FENÔMENO DA CAUSALIDADE REVERSA**. No paciente em programa de diálise, a sobrevida tende a ser maior quando o paciente é hipertenso, obeso e dislipidêmico comparado ao paciente com pressão normal ou baixa, magreza e hipolipemia. A explicação é que estes últimos doentes têm pior função ventricular esquerda (sendo incapazes de produzir HAS) e encontram-se mais desnutridos devido à síndrome de inflamação-desnutrição. Logo, isso não significa que HAS, obesidade e dislipidemia não devam ser tratadas, pelo contrário: é preciso controlar tais fatores de risco, de modo a justamente impedir a evolução para um estágio mais debilitado em que o paciente se apresenta com hipotensão, magreza e hipolipemia.

Os IECA e os BRA, ao bloquearem a vasoconstrição da arteríola eferente do glomérulo (ação da angiotensina II), bloqueiam em parte o mecanismo de autorregulação da TFG. Sabemos que na DRC, independentemente da etiologia, a sobrecarga compensatória dos néfrons remanescentes depende do recrutamento do mecanismo da autorregulação da TFG. Logo, é esperada uma queda da TFG com o uso dessas drogas! Quedas < 30% do basal são consideradas "salutares", e demonstram que a nefroproteção está instaurada. Todavia, quedas progressivas que ultrapassam 30% do basal indicam a impossibilidade de se utilizar IECA ou BRA, sendo necessário suspender a medicação (não adianta trocar por outro membro do mesmo grupo, pois se trata de efeito de classe). Nos pacientes com doença renovascular grave (ex: estenose de artéria renal bilateral ou em rim único) a queda na TFG pode ser rápida e intensa, desencadeando IRA grave.

Por fim, no paciente que está em programa de diálise, o controle da volemia é feito por meio de restrição dietética de sódio e ultrafiltração (retirada de sal e água do sangue). Boa parte dos doentes continua apresentando HAS apesar da euvolemia promovida pela diálise, provavelmente por desequilíbrios entre substâncias vasodilatadoras (cujos níveis diminuem) e vasoconstritoras (cujos níveis aumentam) em função da DRC. Desse modo, mesmo no paciente em diálise, é comum a necessidade de drogas anti-hipertensivas! Neste cenário, qualquer droga de primeira linha pode ser usada. Os IECA ou BRA não trazem mais a vantagem adicional da nefroproteção... Todavia, é muito comum manter o uso de IECA ou BRA, pois em geral a HAS em tal contexto é em grande parte devida a um acúmulo de angiotensina II.

ATENÇÃO – DETALHE DE PROVA!

Um subgrupo dos portadores de DRC possui alterações desproporcionalmente mais intensas da função tubulointersticial e, neste caso, o contrário do que foi descrito acontece: esses indivíduos tendem a eliminar muito sódio na urina, devido a uma elevadíssima FeNa! Trata-se da **NEFROPATIA PERDEDORA DE SAL**, que predispõe o paciente à hipovolemia. Para tais indivíduos não está indicada a restrição dietética de sódio (algumas vezes é preciso até aumentar a ingesta), muito menos diureticoterapia...

Manifestações Gastrointestinais

NÁUSEAS, VÔMITOS, SOLUÇOS, HÁLITO URÊMICO, EROSÕES E ULCERAÇÕES PÉPTICAS EM MUCOSAS GÁSTRICA E DUODENAL (motivo de sangramento e anemia). Com frequência representam os primeiros sintomas da uremia! Em geral, a anorexia é o sintoma mais precoce!

Manifestações Neurológicas

Já podem aparecer em G4 da doença renal crônica com a **HIPOESTESIA EM BOTA, SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS, INSÔNIA...** No estágio 5, o paciente pode apresentar **MIOCLONIA, FLAPPING** (não é só insuficiência hepatocelular que cursa), **CONVULSÕES, COMA.**

Manifestações Cardíacas/Pericárdicas

PERICARDITE URÊMICA: dor retroesternal, piora ao decúbito dorsal, atrito pericárdico a ausculta, eventualmente derrames pericárdicos de grande monta... A pericardite urêmica pode acontecer em dois contextos! Quando o indivíduo inicia a hemodiálise (recomenda-se que se intensifiquem as sessões de hemodiálise) ou na ausência de diálise no indivíduo em G5. No ECG, aparecem supras em várias derivações, bem como alterações também em AVR e V1. No RX da pericardite, quando há derrame pericárdico, a gente vê essa alteração no contorno cardíaco, que nós chamamos de "coração em moringa".

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Manifestações Pulmonares/Pleurais

O **PULMÃO URÊMICO** na radiografia aparece com uma distribuição **"EM ASA DE MORCEGO".** Hoje em dia é raro de acontecer graças à diálise antes das complicações mais graves acontecerem! 20% dos pacientes podem ter **DERRAME PLEURAL.**

Distúrbios da Hemostasia

TENDÊNCIA AO SANGRAMENTO → O GRANDE VILÃO É O ÁCIDO GUANIDINOSUCCÍNICO!

A síndrome urêmica (aguda ou crônica) cursa com TENDÊNCIA A SANGRAMENTO, devido a um DISTÚRBIO NA HEMOSTASIA PRIMÁRIA. A uremia inibe a função plaquetária de adesão e agregação. As toxinas dialisáveis estão implicadas nessa disfunção, com destaque para o ÁCIDO GUANIDINOSUCCÍNICO (se fizer diálise a gente corrige esse distúrbio). A própria ANEMIA (Ht < 30%) também contribui para o distúrbio hemostático, pois as hemácias facilitam a interação das plaquetas com a parede vascular.

CONDUTA TEMPORÁRIA = DDAVP OU ESTRÓGENO CONJUGADO OU CRIOPRECIPITADO

CONDUTA DEFINITIVA = HEMODIÁLISE SEM HEPARINA OU DIÁLISE PERITONEAL

A conduta temporária é a correção da anemia, fazer DDAVP (vasopressina) para aumentar a liberação de fator de von Willebrand ou estrógenos conjugados ou crioprecipitado (se não tiver disponível DDAVP ou estrógeno conjugado). O tratamento definitivo deve ser a diálise (hemodiálise SEM heparina ou diálise peritoneal).

Em relação à disfunção plaquetária, espera-se seu surgimento somente em fases avançadas da uremia crônica. Suas manifestações clínicas se traduzem numa tendência ao sangramento mucocutâneo espontâneo (equimoses, epistaxe, gengivorragia, menorragia) ou após pequenos traumas. O tempo de sangramento encontra-se prolongado, com contagem plaquetária normal. Exames específicos (ex: tromboelastograma) revelam um distúrbio na adesividade e capacidade de agregação plaquetária. Paradoxalmente, a despeito do distúrbio na hemostasia primária, existe também uma tendência trombofílica na DRC, com aumento no risco de trombose venosa profunda! Tal predisposição tende a ser exacerbada na presença de certas alterações como a proteinúria na faixa nefrótica.

A melhor forma de corrigir o distúrbio na hemostasia causado pela IRA é a diálise, porém, como medida contemporizada até que a diálise seja instituída pode-se ministrar DDAVP (desmopressina) no paciente com sangramento por disfunção plaquetária. O mecanismo de ação parece ser o aumento na liberação do fator de von Wilebrand a partir de estoques endoteliais pré-formados. Isso provavelmente explica o fenômeno de taquifilaxia que já se manifesta após a segunda dose de DDAVP (esgotamento progressivo dos referidos estoques), portanto, não adianta insistir em tal conduta por muito tempo. O DDAVP pode ser feito via IV ou SC na dose de 0,3mcg/kg, ou 3mcg/kg pela via intranasal. O efeito começa em até 1h e dura entre 4-8h.

Manifestações Cutâneas

PRURIDO URÊMICO! Chega a ser incapacitante... É mais encontrado no estágio 5! Costuma ser mais intenso durante a noite, ocorre em região dorsal, leva a prejuízo do sono... São possíveis causas: pacientes "subdialisados", controle inadequado do hiperparatireoidismo, duplo produto (cálcio x fosfato) alto, xerose (pele seca). Outro achado menos comum são as chamadas **"UNHAS MEIO-A-MEIO" OU "UNHAS DE LINDSAY".** Outra alteração dermatológica que nós pouco encontramos hoje em dia é a **NEVE URÊMICA!** Pouco vistas na prática...

Alterações Nutricionais

DESNUTRIÇÃO E RESISTÊNCIA A INSULINA!

Desnutrição! O paciente renal crônico é desnutrido! Ocorre por redução da ingesta proteica, acidose metabólica, ativação de citocinas inflamatórias, resistência à ação anabólica da insulina. Isso mesmo! O renal crônico tem resistência a insulina! Recomenda-se que a avaliação nutricional deve começar no estágio 3 da doença renal crônica!

As principais metas nutricionais na IRA são: **(1)** aporte calórico de 20-30kcal/kg/dia; **(2)** 0,8-1,0g/kg/dia de proteína na IRA não dialítica e não hipercatabólica; **(3)** 1,0-1,5g/kg/dia de proteína na IRA dialítica; (4) 1,7g/kg/dia de proteína na IRA dialítica e hipercatabólica; **(5)** reposição de "elementos-traço" e vitaminas hidrossolúveis no paciente em diálise.

Outros Distúrbios Endócrinos

HIPOGONADISMO, *com redução dos níveis de estrogênio, em mulheres, e testosterona, em homens. Surgem* ***INFERTILIDADE*** *(alterações menstruais, abortamento espontâneo, oligoespermia) e* ***DISFUNÇÃO*** *SEXUAL (perda de libido, impotência). A diálise reverte parcialmente esses distúrbios. O transplante renal é mais eficiente.*

- Detalhe... **Metformina:** não usar se TFG < 30. Se 30-60, dá pra fazer, mas com dose máxima de até 1.000mg/dia.

A nova classe dos hipoglicemiantes orais **inibidores de SGLT-2** (ex: empaglifozina) é **benéfica em termos de redução do risco renal e também do risco cardiovascular!** Além de reduzir a glicemia, tais drogas, ao promoverem glicosúria e natriurese, reduzem a tendência hipervolêmica e o risco de descompensação cardíaca, bem como restauram o balanço tubuloglomerular produzindo vasoconstrição da arteríola aferente do glomérulo de modo a reduzir a hiperfiltração glomerular mal adaptativa. Se iniciados nas fases precoces da nefropatia diabética, os iSGLT-2 protegem contra a evolução da perda de função renal! Não obstante, é importante ter em mente que tais medicamentos devem ser evitados na vigência de DRC avançada (CI absoluta se TFG < 30).

Acidose Metabólica

SE HCO3 < 20 = TRATAMENTO CRÔNICO COM BICARBONATO DE SÓDIO VO!

Quando a TFG está entre 5-10 e 20, o ÂNION GAP ESTÁ NORMAL! Outro detalhe... Normalmente o paciente renal crônico só tem ÂNION GAP AUMENTADO nas fases tardias da doença (pela produção de ácido sulfúrico), geralmente quando TFG < 5-10ml/min. Durante muito tempo não se sabia o que fazer com essa acidose metabólica... Hoje, se HCO_3 < 20 (independente do nível de pH): fazer bicarbonato de sódio VO (tratamento CRÔNICO). É algo que não se fazia mais, mas agora se voltou a fazer. Isso parece melhorar a função e a sobrevida renal desses pacientes!

ATENÇÃO! Sempre checar o cálcio livre antes de repor bicarbonato!

RESUMINDO DE NOVO O TRATAMENTO DA DRC! Bora lá, não desiste!

G1 e G2: CESSAR TABAGISMO + MEV + TRATAR HAS, DM E DISLIPIDEMIA

Esses pacientes normalmente não tem muita clínica... Você usa medicações para impedir a progressão da lesão renal. É um tratamento mais sistêmico, não tão concentrado no rim... É tratar o paciente como um todo! Vou fazer isso para todos os estágios! Destas medidas, aquelas que têm impacto na redução da progressão da doença renal: tratar o tabagismo, HAS e DM!

G3: + RESTRIÇÃO DE SAL E PROTEÍNA ± EPO

Já falei pra vocês da restrição de sal por causa da HAS hipervolêmica... E, além disso, também a restrição proteica por causa do fósforo! E aqui, como provavelmente esse paciente já tem algum grau de anemia, a gente já pensa na EPO!

G4: + TRATAR OSTEODISTROFIA + RESTRIÇÃO DE POTÁSSIO + PREPARAR TSR/FÍSTULA

Aqui já começa o tratamento da segunda endocrinopatia! A primeira (anemia) geralmente começa em G3. Em G4 a gente já começa a ter a osteodistrofia renal por conta do hiperpara secundário. Agora, outro detalhe: aqui, esses pacientes começam a fazer retenção de potássio! Você tem que começar a fazer restrição de potássio na dieta para permitir o uso de IECA ou BRA! E para assustar a estatística... Mais ou menos 30% dos pacientes em estágio 4 vão evoluir para o estágio 5 em 1-3 anos. Portanto, em um determinado momento de G4, eu já vou começar a preparar esse paciente para entrar no estágio 5. Por isso, em G4, eu já começo a pensar em colocar uma fístula nesse paciente, preparando ele para entrar na fila da TSR! É claro que não é em todo paciente em G4... Isso depende de alguns critérios (veremos adiante)!

G5: TSR

É fazer diálise, transplante...

Estágio	Achados	Tratamento
G1 (≥ 90)	- Albuminúria (A1: < 30; A2: 30-300; A3: > 300)	- Evitar progressão (IECA ou BRA)
G2 (≥ 60)		
G3 (≥ 30)	- Azotemia, - Anemia, osteodistrofia	- Terapia específica das complicações
G4 (≥ 15)	- Uremia - Hipercalemia	- Preparar TSR
G5 (< 15)	- Falência renal (Uremia e hipercalemia graves)	- TSR

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Terapia de Substituição Renal

Principais Indicações de TSR na DRC:

Encefalopatia urêmica
Pericardite urêmica
Desnutrição
Náuseas e vômitos não relacionados a outras causas (ex: ulcera péptica)
Cãibras musculares intratáveis
Distúrbios hidroeletrolíticos, acidobásicos ou volêmicos intratáveis

Transplante

- Método preferencial
- Limitações: disponibilidade de doadores, contraindicações, complicações (rejeição, infecções [CMV, pneumocistose])

Diálise

Indicações:

- Urgência para casos agudos e graves
- Doença renal crônica: TFG < 10-15 (estágio V)

Encefalopatia urêmica
Pericardite urêmica
Sangramento
Edema agudo de pulmão
Hipercalemia (> 6,5) refratária
Acidose metabólica com pH < 7,0 refratária
Intoxicação por substâncias dialisáveis

Nos casos de IRA com piora progressiva da função renal, o ideal é que a diálise seja iniciada antes de aparecer alguma das situações acima, geralmente quando há oligoanúria ou um rápido aumento da ureia e creatinina (ex: ureia > 200 e/ou creatinina próxima a 10, sem perspectiva de melhora em curto prazo).

Modalidades:

- **Hemodiálise** (90%). Pode ser intermitente ou contínua. Se paciente ambulatorial, fazer, obviamente a intermitente. E se tiver internado? Os métodos contínuos não são superiores! Não existe estudo dizendo isso! Na prática, porém, costuma-se usar o método contínuo (24h), por menor risco de instabilidade hemodinâmica. Além de não existir estudo que comprove, o custo da diálise contínua é muito alto (necessita de equipe de enfermagem ao lado do paciente nas 24h)! É por isso que existem métodos intermediários, como a SLEHD (ver mais abaixo).
- **Diálise peritoneal** (10%): se criança, paciente sem acesso vascular ou intolerante à HD. Idealmente, devemos esperar pelo menos 2 semanas após a instalação do cateter de Tenckoff para poder usá-lo.

Quando preferir uma ou outra?

Hemodiálise

Insuficiência renal aguda/estado hipercatabólico
Pacientes musculosos ou obesos
Problemas abdominais (hérnias, estomas, cirurgia recente, aneurisma de aorta abdominal, outros)
Lombalgia crônica
Hipoalbuminemia
Más condições socioeconômicas e educacionais
Problemas psiquiátricos

Diálise Peritoneal

Pacientes magros e de baixa estatura ou crianças
Doença coronariana sintomática ou ICC
Doença vascular periférica severa
Contraindicações à heparina (ex: retinomatia diabética proliferativa)
Diabetes mellitus insulino-dependente
Más condições socioeconômicas e educacionais
Problemas psiquiátricos

Assim como a diálise depura substâncias nocivas para o organismo, como as toxinas urêmicas, ela também pode depurar substâncais essenciais, como nutrientes (ex: aminoácidos), vitaminas hidrossolúveis e oligoelementos, como zinco e ferro. Por isso, **entre as complicações crônicas da diálise, destacam-se os distúrbios carenciais**. **As vitaminas hidrossolúveis (complexo B, vitamina C, ácido fólico), ferroso e zinco devem ser repostos no paciente em programa crônico de diálise.**

ASPECTOS TÉCNICOS RELEVANTES

- A diálise é um método de depuração de substâncias do plasma pelo fenômeno de **DIFUSÃO PASSIVA** através de uma membrana semipermeável.

A direção do fluxo do dialisado é contrária à direção do fluxo de sangue nos capilares do filtro. Com este mecanismo, chamado de contracorrente, consegue-se manter constante o gradiente físico-químico entre o sangue e a solução de dialisado, de modo a manter a difusão passiva por toda a extensão dos capilares do filtro.

ULTRAFILTRAÇÃO NA HEMODIÁLISE

Quando o sangue atinge os capilares do filtro de hemodiálise, existe um gradiente de pressão hidrostática entre o sangue e a solução de diálise, chamado de **Pressão Transmembrana (PTM).** Este gradiente é o principal determinante da ultrafiltração na hemodiálise, sendo contrabalançado apenas pela pressão oncótica do plasma (em torno de 25mmHg, se a proteinemia estiver normal). A ultrafiltração, portanto, é maior na parte proximal do filtro, pois é medida à medida em que o líquido vai sendo filtrado, a concentração de proteína do sangue vai aumentando, reduzindo a ultrafiltração pelo efeito da maior pressão oncótica.

Existe um **coeficiente de ultrafiltração (KUI)** próprio do filtro, dado em ml/h/mmHg. Podemos utilizar este coeficiente para **calcular qual a pressão hidrostática (PTM) devemos manter dentro do capilar para que seja ultrafiltrada determinada quantidade de líquido na sessão dialítica:**

$$\text{PTM (mmHg)} = \frac{\text{Volume ultrafiltrado (ml)}}{\text{KUf x nº de horas}}$$

Exemplo:

Ultrafiltrar 4.000ml em 6h de diálise;

kUf = 2,0ml/h/mmHg

PTM = 4.000/(2x6) = 330mmHg

ULTRAFILTRAÇÃO NA DIÁLISE PERITONEAL

A pressão hidrostática dos capilares peritoneais não pode ser ajustada. Portanto, a melhor maneira que temos para influir na quantidade de volume líquido ultrafiltrado na diálise peritoneal é **aumentando ou diminuindo a pressão osmótica da solução de diálise**. Isso é feito utilizando-se diferentes concentrações de glicose nas soluções para diálise peritoneal. Existem dois tipos de solução em relação à concentração de glicose: 1,5 e 4,25%, contendo, respectivamente, 1.500mg/dl e 4.250mg/dl de glicose. Misturando as duas soluções em partes iguais, teremos uma solução a 2,5% ou 2.500mg/dl. **Quanto maior a concentração de glicose na solução de diálise peritoneal, maior a quantidade de líquido ultrafiltrado.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

REMOÇÃO DE TOXINAS

Que substâncias são depuradas na diálise? Hoje sabemos que uma série de escórias nitrogenadas, além de Ur/Cr, se acumula na insuficiência renal. A exata relação entre seus níveis séricos e os sinais e sintomas de síndrome urêmica não é bem conhecida, porém, **a maior parte delas apresenta peso molecular < 200 dáltons, o que as torna dialisáveis, pois seu tamanho é inferior a dos poros do filtro da diálise.** De uma forma geral, podemos dizer que a rapidez de depuração de uma determinada substância pela diálise é maior quanto menor for o seu peso molecular e tamanho em relação aos poros do filtro. Por isso, a ureia (peseo = 60da) é eliminada mais rapidamente do que a creatinina (peso = 113da).

Algumas moléculas de maior peso (entre 200 e 500 dáltons) são bem mais depuradas pela diálise peritoneal do que pela hemodiálise, pois os poros dos capilares do peritôneo permitem a passagem de moléculas de maior tamanho. Como veremos adiante, métodos semelhantes à hemodiálise, como a hemofiltração e a hemodiafiltração, são capazes de depurar substâncias maiores do que 200 dáltons, como, por exemplo, algumas toxinas da sepse.

Assim como a hemodiálise depura substâncias tóxicas, invariavelmente algumas "coisas boas" também vão ser eliminadas... **Por isso é importante também, como já visto, a reposição de POLIVITAMÍNICOS durante as sessões.**

CONTROLE ELETROLÍTICO E ACIDOBÁSICO

A diálise tem papel fundamental nesse controle. **A solução de diálise é preparada com concentrações eletrolíticas próximas às concentrações plasmáticas normais**. Quando o sangue está separado dessa solução pela membrana semipermeável, as concentrações tendem a se equilibrar. O equilíbrio não é completo, devido ao pequeno tempo de exposição, porém, é intensificado pelo fluxo contracorrente da solução de diálise.

Na maioria das vezes, a solução de diálise não contém potássio e nem fosfato, pois esses eletrólitos costumam estar em níveis muito aumentados na insuficiência renal grave e devem ser intensamente depurados. Algumas vezes, entretanto, a diálise pode causar hipocalemia ou hipofosfatemia, principalmente se o nível sérico prévio desses eletrólitos não estiver muito elevado ou quando a diálise é feita no método contínuo (veremos com mais detalhes adiante). **Atualmente, considera-se conveniente uma concentração de potássio de 2,0mEq/L na solução de diálise**. Um exemplo típico de solução de hemodiálise é:

Sódio: 134-140	**Potássio:** 0-4	**Glicose:** 0-200	
Cálcio: > 2,5	**Magnésio:** 0-1,5	**Cloreto:** 87-120	**Bicarbonato:** 25-40

Antigamente, no lugar do bicarbonato se utilizava acetato ou lactato como bases, sendo ambos convertidos em bicarbonato no fígado na proporção de 1:1. Colocar bicarbonato na mesma solução com o cálcio induz a precipitação de carbonato de cálcio. Recentemente, porém, criaram-se meios de utilizar bicarbonato na solução de hemodiálise: **as máquinas de HD microprocessadas são capazes de liberar o bicarbonato de forma a evitar sua interação com o cálcio.** O bicarbonato é uma base melhor do que o acetato e o lactato, pois o acetato está associado à hipotensão na HD e o lactato pode piorar a acidose lática em indivíduos em choque circulatório e/ou com insuficiência hepática.

EFICÁCIA DA DIÁLISE

Como saber se a diálise está cumprindo adequadamente a sua função? Uma medida qualitativa é o **acompanhamento clínico do paciente**, observando sinais e sintomas e a bioquímica laboratorial. **Para quantificar mais precisamente a eficiência dialítica**, utilizamos a **dosagem da ureia plasmática**, antes e depois da sessão dialítica e a ureia do dialisado. Calcula-se o clearance de ureia (K) em ml/m, e determinando-se os seguintes parâmetros:

(1) Taxa de redução da ureia plasmática (ideal: 65-70% de redução)
(2) KT/V (ideal: entre 1,2 e 1,3)

Na fórmula KT/V, K = clearance de ureia; T = duração da diálise e V = volume de distribuição da ureia no organismo. **O importante é sabermos aqui que uma taxa de redução da ureia plasmática < 65% e um KT/V < 1,2 estão associados a uma maior morbidade e mortalidade.** Valores acima de 70% e 1,3, por outro lado, não melhoram o desempenho da diálise.

Acesso e Circuito

O acesso ideal para hemodiálise depende basicamente se há ou não caráter de urgência no procedimento. Se sim, o acesso em geral é uma veia profunda, na qual se instala um cateter de **DUPLA LUZ.** Uma luz ("parte arterial") é utilizada para extrair o sangue do paciente para o circuito e a outra para devolvê-lo ("parte venosa").

ATENÇÃO!

As veias mais utilizadas para instalação do CDL são a **JUGULAR INTERNA E A FEMORAL. A SUBCLÁVIA DEVE SER EVITADA**, uma vez que a presença de cateteres calibrosos nessa veia aumenta o risco de estenose vascular, impossibilitando a posterior confecção de uma fístula arteriovenosa no membro superior ipsilateral!

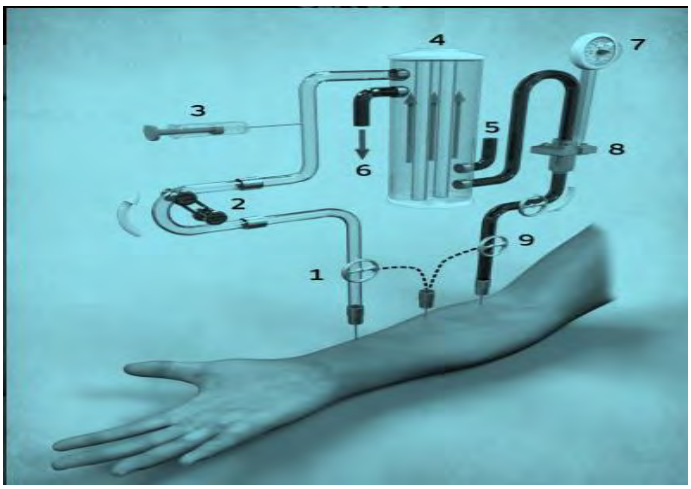
O CDL NÃO DEVE PERMANECER POR LONGA DATA (MAIS DE 15-21 DIAS), se possível, pois existe risco considerável de infecção, sendo o **STAFILO AUREUS** o germe mais comumente envolvido.

Quando a hemodiálise é um procedimento eletivo, o acesso venoso deverá ser permanente e deve ser confeccionada uma **FÍSTULA ARTERIOVENOSA CUBITAL.**

ATENÇÃO – QUESTÃO UNIFESP

Alternativas para o acesso vascular definitivo (ex: pacientes com veias "finas" e "doentes" nos membros superiores, com menos perspectiva de "maturação" de uma FAV) são o **ENXERTO DE PTFE** (politetrafluoroetileno) e os **CATETERES TUNELIZADOS.** O enxerto de PTFE é um tubo de materior sintético implantado cirurgicamente, de modo a criar uma anastomose arteriovenosa. As agulhas do sistema de hemodiálise puncionarão o tubo de PTFE, e não a veia do paciente. O cateter tunelizado é inserido cirurgicamente (e não por punção percutânea), de modo que boa parte do cateter fique por baixo do subcutâneo do paciente, aumentando a distância entere o ponto de entrada na pele e o ponto de entrada do intravascular. Tal fato reduz a probabilidade de translocação bacteriana a partir da pele, evitando a chegada dos germes à corrente circulatória. Ambos os tipos de acesso são mais duradouros (e acarretam menos chance de infecção) do que o CDL convencional, porém, a duração da patência dos mesmos tende a ser inferior a da fístula arteriovenosa tradicional, que por isso representa o tipo de acesso preferido.

O momento ideal para a confecção da FAV, acesso de escolha para realização de hemodiálise, é o que permite o mapeamento venoso, a confecção e maturação, preferencialmente em membro não dominante, com acesso mais distal, sem que o paciente possua indicação imediata de diálise, mas com perspectiva de necessidade de início da mesma. Caso não haja possibilidade de confecção imediata, deve-se optar por acesso tunelado em veia central, uma vez que, por estar no trajeto subcutâneo, permite maior tempo de utilização, com menor risco de infecção. Devido a anatomia, a preferência é que o acesso seja puncionado à direita, já que a veia jugular interna esquerda possui trajeto mais tortuoso. **A PREFERÊNCIA É PELOS TUNELADOS!** Isso vive caindo em prova...



1 = "parte arterial"; **2 =** bomba sanguínea; **3 =** heparina; **4 =** filtro de hemodiálise; **5 =** entrada da solução de diálise; **6 =** saída do dialisado; **7 =** manômetro; **8 =** detector de bolhas; **9 =** "parte venosa"

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(A) Uma **BOMBA MECÂNICA** para produzir fluxo de sangue no circuito. Esse fluxo pode variar de 100-150ml/min, dependendo se o método é convencional ou contínuo. Para que esses fluxos possam se estabelecer, a fístula AV deve estar normofuncionante, caso contrário, não há como extrair o sangue com o fluxo programado.

(B) **HEPARINIZAÇÃO DO CIRCUITO**, para que o sangue não coagule na tubulação plástica ou nos capilares do filtro. A dose de heparina geralmente utilizada em uma sessão de hemodiálise convencional é de 5.000 unidades.

(C) Um **MANÔMETRO** é um dispositivo para regular a pressão hidrostática no lado venoso, para determinar a quantidade de líquido a ser ultrafiltrado.

(D) Um **DETECTOR DE BOLHAS**, para avisar à equipe que o circuito contém bolhas de ar. As bolhas podem causar uma das mais temíveis complicações da hemodiálise - a embolia gasosa.

TRATAMENTO DA ÁGUA

A solução de diálise, além de receber as substâncias depuradas, também pode transferir moléculas nocivas para o sangue do paciente. Por isso, essa água precisa receber um tratamento especial antes de ser usada no preparo da solução de diálise.

A água deve passar pelos processos de **FILTRAÇÃO, DEIONIZAÇÃO e OSMOSE REVERSA.** Este último consiste em passar a água, sob pressão, através de uma membrana semipermeável, removendo-se os contaminantes microbiológicos e 90% dos íons remanescentes. Com o advento da osmose reversa, reduziram-se os casos de intoxicação pelo alumínio na diálise.

TIPOS DE FILTRO

Os filtros de HD contêm milhares de pequenos capilares formados por um material que serve como membrana dialítica. O primeiro material utilizado foi o **CELOFANE**, um derivado da celulose. O **CUPROFANO** também é derivado da celulose e utilizado nos filtros de HD.

A biocompatibilidade desses polímeros não é muito boa, sendo frequente a ocorrência de reações adversas decorrentes do contato do sangue com esse material. Pode ocorrer ativação do sistema complemento e de leucócitos, liberando mediadores inflamatórios que desencadeiam uma reação anafilática.

Foram desenvolvidos novos materiais para confecção da membrana de filtro de HD. Alguns são derivados **SEMI-SINTÉTICOS DA CELULOSE** (acetato de celulose, triacetato de celulose) e outros são **TOTALMENTE SINTÉTICOS** (poliacrilonitrila - PAN, polimetrilmetacrilato - PMMA e polisulfona). Esses filtros são bem mais caros que os antigos, porém, **oferecem duas grandes vantagens**: **maior biocompatibilidade e maior permeabilidade.**

A maior permeabilidade permite a utilização de altos fluxos dialíticos, imprimindo maior eficácia à HD. Podem eliminar substâncias de tamanho médio (1.500 - 5.000da) e ainda um pouco da beta-2-microglobulina, que tem 11.800da, reduzindo a incidência de amioloidose relacionada à diálise (veremos adiante).

Os filtros de HD podem ser reutilizados no mesmo paciente, contanto que adequadamente lavados e banhados em uma solução detergente específica, que pode ser o formaldeído, o glutaraldeído ou o ácido paracético-peróxido de hidrogênio. Depois de usados mais de 7 vezes, muitos tornam-se danificados, devendo ser substituídos por filtros novos.

MÉTODOS

O método de HD mais utilizado na DRC e na IRA é a hemodiálise INTERMITENTE ou "CONVENCIONAL". Esta se baseia na rápida retirada de solutos e líquido em curto espaço de tempo, que constitui a sessão de hemodiálise. **A sessão dura entre 3-4h** e deve ser realizada **no mínimo 3x/semana, na DRC, ou mais frequentemente, nos casos de uremia aguda** (ex: todos os dias). O fluxo sanguíneo utilizado para se conseguir um bom resultado dialítico deve estar entre **300-500ml/min**. **Os pacientes que apresentam instabilidade hemodinâmica, como os doentes críticos internados no CTI, costumam tolerar mal este tipo de diálise**, pois tendem a fazer episódios de hipotensão grave durante o procedimento.

Quando é retirado um volume de líquido do intravascular, este volume deve ser reposto por líquido proveniente do compartimento intersticial (que geralmente está aumentado na insuficiência renal), para que não haja hipotensão. Na hemodiálise convencional, um volume grande de líquido (ex: 4 litros) é retirado em pouco tempo (ex: 4h). A transferência de líquido do interstício para o intravascular não é imediata. Portanto, até que o déficit de volume intravascular seja compensado pelo líquido proveniente do interstício, pode se instalar um quadro de hipovolemia relativa, levando á hipotensão ou choque.

Os pacientes com DRC que estão com a hemodinâmica estável geralmente não tem hipotensão significativa durante a sessão de hemodiálise e, quando isso acontece, pode-se reverter rapidamente com infusão de SF0,9% no circuito de hemodiálise. Porém, **os pacientes com IRA ou DRC agudizada, em estado crítico, com instabilidade hemodinâmica, têm hipotensão severa ou choque durante a sessão dialítica, podendo contribuir para a morbimortalidade desses doentes. Assim, foram idealizados os métodos de hemodiálise contínuos. São eles:**

CAVHD - Hemodiálise arteriovenosa contínua
CVVHD - Hemodiálise venovenosa contínua
SLEHD - Hemodiálise lenta de baixa eficiência
SCUF - Ultrafiltração lenta contínua

Os métodos contínuos retiram líquido e solutos lentamente durante um período prolongado, geralmente 24h. Apesar do clearance de ureia ser bem menor do que na HD convencional, o tempo de diálise é muito maior, resultando numa **eficácia equivalente.**

Na **CAVHD**, são puncionadas artéria e veia femorais. O circuito de HD recebe o sangue da artéria e o devolve para a veia. Não é necessária a bomba mecânica, pois o fluxo é determinado pela pressão na artéria femoral. A eficácia deste método é, portanto, dependente da pressão arterial média, sendo por um lado mais fisiológico, mas, por outro, não controlável pelo médico. Se o indivíduo estiver hipotenso, o fluxo da HD será muito baixo, comprometendo a eficácia do procedimento. Outro fator limitante são as complicações vasculares no sítio de punção arterial (sangramento grave, pseudoaneurisma, etc). A CAVHD está contraindicada em pacientes com doença das artérias femorais.

Na **CVVHD**, utiliza-se um cateter de dupla luz em uma veia profunda. Como a pressão é venosa, o fluxo sanguíneo no circuito requer auxílio de uma bomba mecânica. Esse fluxo é mantido entre 100-150ml/min (1/3 do fluxo da HD convencional). Em relação à CAVHD, é de mais fácil manipulação, a eficácia é mais previsível e não possui as complicações de uma punção arterial.

Na **SLEHD**, também chamada de HEMODIÁLISE DIÁRIA ESTENDIDA, o fluxo sanguíneo no circuito é de valor intermediário entre o da HD convencional e o dos métodos contínuos, o que permite uma duração da sessão de hemodiálise de cerca de 12h. A SLEHD mantém a principal vantagem dos métodos contínuos (provocar menos instabilidade hemodinâmica), e ainda consegue contornar uma de suas principais desvantagens: o enfermeiro ou técnico de diálise não precisa ficar 24h ao lado do paciente (para monitoração do procedimento e eventual correção de problemas).

A **SCUF**, na verdade, é um método de ultrafiltração puro, sem diálise. É utilizado o mesmo filtro de HD, mas não há infusão de solução de diálise. A qtde de líquido ultrafiltrada mais uma vez depende da pressão transmembrana, de KUf e do tempo total do procedimento, neste caso, em torno de 24h.

DIÁLISE PERITONEAL: ASPECTOS TÉCNICOS

ACESSO

O acesso ideal mais uma vez vai depender se a diálise é urgente e se o paciente vai necessitar ou não de diálise peritoneal cronicamente. Nos casos de uremia aguda, instala-se um cateter especial denro da cavidade peritoneal, por punção percutânea, geralmente na linha mediana, 2cm abaixo da cicatriz umbilical. A extremidade distal do cateter é fenestrada, para facilitar a troca líquida, e é colocada ao nível da região pélvica. Por este cateter a solução de diálise é infundida na cavidade peritoneal e drenada após o período de permanência.

A colocação do cateter de diálise peritoneal deve seguir antissepsia da pele abdominal e deve ser realizada de forma rigorosamente asséptica, para reduzir a incidência da principal complicação da diálise peritoneal - a peritonite infecciosa.

Na DRC, caso o programa de diálise escolhido seja a diálise peritoneal, o acesso à cavidade peritoneal deve ser permanente. O chamado **CATETER DE TENCKOFF** é instalado cirurgicamente, devendo passar por um "túnel" subcutâneo até atingir a cavidade peritoneal pélvica. Este cateter contêm um cuff de Dacron em cada extremidade do segmento subcutâneo, para reduzir a incidência de peritonite por germes da pele adjacente.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

MÉTODOS

A diálise peritoneal **pode ser realizada no hospital ou em caráter ambulatorial. O método de DP realizado no hospital é feito para os pacientes com IRA ou DRC agudizada e para os pacientes com DRC que não têm condições socioeconômicas eou intelectuais para controlar uma DP ambulatorial**.

A **DP intermitente (DPI)** é realizada pela troca sucessiva dos "banhos de diálise", após um tempo de permanência da solução de diálise na cavidade abdominal de 0-60min. Geralmente são infundidos e drenados 20 "banhos", cada um com 2 litros. O cateter utilizado pode ser o de Tenckoff, em pacientes com DRC, ou um cateter comum de diálise peritoneal. O balanço hídrico da DP deve ser anotado cuidadosamente. Ele será mais negativo quanto maior for a osmolaridade da solução dialítica (1,5%, 2,5% ou 4,25% de glicose) e menor for o tempo de permanência.

Um fator que reduziu bastante a incidência de peritonite relacionada à DP foi o sistema fechado de equipos. Cada "banho" de 2 litros é extraído de um reservatório e é infundido após o seu devido aquecimento. A sessão de DPI se completa, sem que haja manipulação da parte interna do equipo.

Os métodos ambulatoriais utilizados são:

CAPD – Diálise peritoneal ambulatorial contínua
CCPD – Diálise peritoneal contínua com ciclômetro

A **CAPD** é um excelente método dialítico, do ponto de vista de qualidade de vida do paciente. Um cateter de Tenckoff deve estar instalado e o paciente aprende como trocar os "banhos de diálise" em seu cotidiano. O "banho" é trocado de 6/6h (4x ao dia). Cada "banho" contém 2 litros e permanece 6h na cavidade peritoneal enquanto ocorre continuamente a diálise. É muito importante que o paciente saiba como fazer a troca de forma asséptica e também reconhecer as principais complicações do método (a principal, a peritonite). A CAPD é o método de diálise peritoneal mais utilizado.

A **CCPD**, do ponto de vista da qualidade de vida, é ainda melhor que a CAPD, porém, exige compra ou aluguel (e manutenção) de um aparelho - o ciclômetro. Ele tem a função de, ao ser ligado no sistema de equipos da DP, produzir um fluxo contínuo dos "banhos de diálise". Assim, o paciente só precisa se submeter à diálise a noite, enquanto dorme, pois em 6-8h o ciclômetro efetua uma DP eficaz. É o próprio paciente (ou familiar) que conecta e desconecta os equipos e manuseia o aparelho.

Complicações da HD

Agudas

Hipotensão por hipovolemia relativa
Anafilaxia ao material do capilar do filtro
Anafilaxia ao óxido de etileno
Efeito do acetato (hipotensão)
Outras causas de hipotensão
Distúrbios eletrolíticos (ex: hipocalemia)
Cãibras
Hipoxemia
Desequilíbrio de diálise
Isquemia miocárdica
Hipertensão arterial
Sangramento agudo (heparina)
Embolia gasosa
Tamponamento cardíaco

Crônicas relacionadas a própria diálise

Demência/osteodistrofia pelo alumínio
Desnutrição proteicocalórica
Deficiência de vitaminas ou oligoelementos (incluindo anemia ferropriva)
Pseudogota, tenossinovite
Infecção pelo vírus da hepatite B/C ou pelo HIV
Amiloidose por beta-2-microglobulina
Doença renal cística adquirida

Crônicas relacionadas ao acesso vascular

Infecção do cateter de dupla luz
Infecção da fístula AV (endarterite)
Trombose da fístula AV
Síndrome do "roubo" arterial

Crônicas não relacionadas à diálise, mas comuns na IRC

Osteodistrofia renal
Anemia por deficiência de EPO
Aterosclerose acelerada, aumento da incidência de doença isquêmica do miocárdio
Pericardite urêmica
Prurido

A complicação mais comum durante uma sessão de HD é a HIPOTENSÃO. Os dois principais mecanismos são a rápida extração do líquido intravascular pela ultrafiltração e a rápida extração de solutos. A ultrafiltração rápida leva à hipovolemia relativa (apenas do compartimento intravascular), pois não há tempo hábil para que o líquido intersticial reponha o intravascular. A rápida retirada de solutos, principalmente da ureia, leva à súbita redução da osmolaridade extracelular em relação à osmolaridade intracelular, levando á transferência de líquido do extracelular para as células.

As **CÃIBRAS** são complicações frequentes, geralmente devido à hipovolemia transitória, à queda rápida da osmolaridade ou a distúrbios eletrolíticos. A **HIPOCALEMIA** pode ocorrer, quando a solução de diálise não contém potássio, e pode levar à taquiarritmias graves. A **HIPOXEMIA** se dá pela perda de O2 pelo filtro ou pela anafilaxia, levando à deposição de leucócitos nos alvéolos. Raramente, a hipoxemia é pela isquemia ou por embolia gasosa.

A **SÍNDROME DO DESEQUILÍBRIO DA DIÁLISE** é caracterizada por um quadro agudo de confusão mental, agitação ou torpor e, eventualmente, convulsões. O mecanismo é a queda abrupta da osmolaridade plasmática pela extração de solutos, principalmente a ureia, levando a um ambiente extracelular hipo-osmolar em relação às células (na uremia, a concentração de ureia está aumentada tanto no plasma quanto nas células).

A transferência de líquido para as células leva ao edema celular, sendo os neurônios as células mais suscetíveis a esse processo, e o paciente desenvolve edema cerebral. Essa complicação é tratada com a lentificação da diálise trocando pela DP.

Uma complicação rara, mas bastante grave é a **EMBOLIA GASOSA**. As máquinas antigas de HD possuem um detector de bolhas visual, precisando da atenção da equipe de enfermagem para constatar o problema e parar a HD. A entrada de grandes quantidades de ar na circulação leva à oclusão dos vasos pulmonares por bolhas. O quadro é caracterizado por dispneia súbita, cianose e hipoxemia. Pode ser grave e levar o paciente ao óbito. O tratamento é a colocação na posição de Tredelemburg reversa. As máquinas de HD atuais são microprocessadas e detectam a formação de bolhas no circuito com mais precisão, ativando alarmes e parando a HD.

A **PERICARDITE URÊMICA** tem uma pré-disposição a desenvolver um derrame pericárdico **HEMORRÁGICO.** Durante a HD com heparina, o sangramento pode ser acentuado, levando ao **TAMPONAMENTO CARDÍACO.** A HD em si predispõe ao tamponamento simplesmente por reduzir a pressão das câmaras cardíacas direitas. Portanto, no paciente com pericardite urêmica, a HD de ser realizada **SEM HEPARINA**, lavando-se o circuito frequentemente com SF0,9% para evitar a coagulação ou então se neutralizando a heparina com protamina, infundida no final do circuito.

A **PSEUDOGOTA** caracteriza-se por artrite ou tenossinovite devido ao depósito de pirofosfato de cálcio. A **AMILOIDOSE RELACIONADA À DIÁLISE** se manifesta pelo acometimento osteoarticular, com dor óssea, artrite, tenossinovite e síndrome do túnel do carpo. A proteína amiloide, neste caso, é derivada da beta-2-microglobulina, com peso molecular de 11.800 dáltons, que se acumula nos tecidos após 5 anos ou mais de diálise. Não existe tratamento específico, apenas prevenção utilizando-se filtros de maior permeabilidade (mais caros). A **DOENÇA CÍSTICA RENAL ADQUIRIDA** é uma complicação da diálise de longa data e o mecanismo ainda é obscuro. Pode se manifestar com dor lombar ou abdominal ou com hematúria. O problema mais preocupante é a evolução para câncer de células renais.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

As **INFECÇÕES NOS PACIENTES EM HD** podem ser adquiridas pela transmissão parenteral, como a hepatite B/C e a infecção pelo HIV, ou pela contaminação do acesso vascular pelos germes da pele adjacente. A endarterite da fístula AV pode ser causa de febre de origem obscura e o germe principal é o **STAFILOCOCOS AUREUS**. Este germe também causa sepse relacionada ao cateter de dupla luz, seguido em frequência pelos **GRAM-NEGATIVOS ENTÉRICOS** e mais raramente pela **CANDIDA SP**.

A fístula AV tem uma meia-vida em 2 anos livres de complicações de 60-75%. As próteses intravasculares têm uma meia-vida menor (30%), pois complicam mais, geralmente com estenose da anastomose venosa (hiperplasia da camada íntima na parede vascular).

Complicações da diálise peritoneal

Peritonite infecciosa e Peritonite química
Hiperglicemia
Recorrência de hérnia abdominal
Ruptura de víscera oca ou maciça
Ruptura de aorta abdominal (fatal)
Ascite sintomática
Hipoalbuminemia
Desnutrição proteica

PERITONITE INFECCIOSA

A principal complicação da DP é a peritonite infecciosa. Dependendo do rigor da antissepsia e assepsia, a incidência pode ser de 20-80%. Os germes provêm da pele abdominal adjacente, sendo os principais o **STAFILOCOCOS AUREUS, O STREPTOCOCOS SP E OS GRAM-NEGATIVOS ENTÉRICOS.** A suspeita clínica é pelo quadro de dor abdominal, com ou sem sinais de irritação peritoneal, associado à observação de um dialisado turvo. Geralmente há uma celularidade > 100 leucócitos/mm3 no líquido peritoneal, com predomínio de polimorfonucleares. No caso de peritonite fúngica ou tuberculosa, o predomínio pode ser de linfócitos. Diante deste quadro, está indicada a cultura do dialisado.

O tratamento da peritonite bacteriana relacionada à diálise é a princípio com antibióticos colocados no "banho de diálise", em geral, os **AMINOGLICOSÍDEOS, ASSOCIADOS À VANCOMICINA**, que pode ser aplicada de 7/7 dias, pois a sua molécula não é dialisável. Um esquema de doses proposto é: vancomicina 1g IV de 7/7 dias + amicacina 2mg/kg no "banho de diálise" noturno da CAPD durante 2 semanas.

Este tratamento pode ser modificado de acordo com o germe e o antibiograma. **Nos casos de peritonite fúngica, geralmente por Candida sp**, é **mandatório a retirada do cateter (mesmo sendo o Tenckoff), além do tratamento com fluconazol ou anfotericina B, por 4-6 semanas**. O cateter também deve ser retirado em caso de falha terapêutica para a peritonite bacteriana ou infecção do "túnel subcutâneo".

Infecções brandas e superficiais da pele no entorno do orifício de entrada do cateter podem ser tratadas com ATB tópico ou nitrato de prata, sem necessidade de remoção do cateter.

OUTRAS COMPLICAÇÕES

A **PERITONITE QUÍMICA** se dá geralmente quando se utilizam os "banhos" hiperosmolares (2,5% ou 4,25%), pela própria irritação inerente a uma solução concentrada. Para evitar as complicações abdominais é fundamental um prévio exame abdominal minucioso e a coleta de dados da anamnese sobre problemas abdominais. De todas, a mais terrível é a ruptura de aorta abdominal, que acontece principalmente em indivíduos com aneurisma de aorta abdominal (contraindicação absoluta ao procedimento).

HEMOFILTRAÇÃO E ANÁLOGOS

HEMOFILTRAÇÃO

A hemofiltração é um processo de remoção de solutos do plasma diferente da hemodiálise. Uma grande quantidade de líquido passa por uma membrana semipermeável, "levando consigo" os solutos, tal como ocorre no processo de filtração glomerular. Este é o princípio físico da CONVECÇÃO ou SOLVETNT DRAG, em que as moléculas de água "carream" os solutos que podem passar pela membrana semipermeável. A hemofiltração artificial, portanto, substitui até certo ponto a filtração glomerular: o processo é muito semelhante.

A hemofiltração geralmente é utilizada de forma contínua, isto é, utilizando-se fluxo sanguíneo baixo por período prolongado. O método pode ser arteriovenoso (CAVH) ou o venovenoso (CVVH). O exemplo típico de CVVH é um fluxo de 125ml/min durante um período de 24-48h. Dos 125ml/min que passam pelos capilares do filtro, cerca de 25ml/min são filtrados, isto é, 20%. Está é a fração de filtração, análoga à fração de filtração glomerular.

A hemofiltração tem a capacidade de eliminar substâncias de maior tamanho e peso molecular. Teoricamente isso seria vantajoso, pois toxinas urêmicas maiores e alguns dos mediadores inflamatórios da sepse (TNF-alfa, interleucinas, etc) seriam eliminados com maior eficiência. Por outro lado, a desvantagem seria uma maior perda de substâncias importantes, como nutrientes, vitaminas hidrossolúveis e medicamentos. O fato é que, até o momento, não existe nenhuma comprovação na literatura de que, em pacientes agudos, a hemofiltração - ou outros métodos de substituição renal - sejam superiores à hemodiálise em termos de redução da mortalidade.

HEMODIAFILTRAÇÃO

A hemodiálise utiliza o processo de **difusão passiva** para eliminar os solutos indesejáveis e a hemofiltração utiliza o processo de convecção para este intuito, necessitando da filtração de uma enorme quantidade de líquido, que deve ser reposta continuamente. **A hemodiálise é melhor do que a hemofiltração para eliminar toxinas urêmicas de baixo peso molecular**, pois essas substâncias são mais bem eliminadas por difusão do que por convecção. **A hemofiltração é melhor que a hemodiálise para eliminar as toxinas urêmicas e sépticas de maior peso molecular**, pois essas substâncias não passam pelos "poros" do filtro de hemodiálise. Talvez, o ideal para o paciente grave, com SIRS e IRA ou insuficiência de múltiplos órgãos, seja a adição dos dois processos ao mesmo tempo - hemodiafiltração. A hemodiafiltração normalmente é utilizada como método contínuo (CAVHDF ou CVVHDF), em pacientes graves em CTI.

No filtro de hemodiafiltração, os dois processos ocorrem: a convecção e a difusão. Enquanto uma parte do plasma é hemofiltrada, a porção restante é hemodialisada.

Este procedimento tem alto custo em comparação com a hemodiálise ou a hemofiltração isoladas. Como já enfatizado, até o momento não existem evidências definitivas de que qualquer método de substituição renal seja superior aos demais em pacientes com IRA.

TRANSPLANTE RENAL

O transplante é melhor que a diálise?

Sim. Pacientes transplantados, mesmo os de maior idade, apresentam maior sobrevida e melhor qualidade do que pacientes com perfil semelhante que permanecem em programa de diálise. Não podemos esquecer que a diálise não resolve todos os problemas decorrentes da insuficiência renal (ex: anemia, osteodistrofia). No caso dos diabéticos, existe ainda uma outra vantagem: no DM1 pode-se faer o transplante combinado rim-pâncreas, com possibilidade de "cura" do diabetes.

Existe diferença na durabilidade do enxerto quando o doador é uma pessoa viva ou um cadáver?

Nos dias de hoje, não. A evolução da terapia imunossupressora fez com que a incidência de rejeição se tornasse praticamente idêntica em ambos os grupos (no início da era dos transplantes, o rim de cadáver apresentava uma taxa significativamente maior de rejeição).

Existe diferença na incidência de rejeição quando o doador é uma pessoa viva ou um cadáver?

Sim. Os rins de cadáver têm probabilidade de sofrer períodos mais prolongados de isquemia, o que tende a causar lesões parenquimatosas irreversíveis que limitam a sobrevida do enxerto no hospedeiro. Após 5-10 anos, o número de enxertos cadavéricos normofuncionantes é bem menor que o número de enxertos oriundos de doadores vivos.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

A cirurgia de transplante renal é uma "grande cirurgia"?

Não... O enxerto é colocado na fossa ilíaca direita sem invasão da cavidade peritoneal. As anastomoses vasculares são feitas com vasos ilíacos externos, e o ureter é diretamente anastomosado na bexiga. Se não houver complicações perioperatórias (ex: infecção da ferida cirúrgica), os pacientes costumam receber alta num prazo médio de 5 dias.

Quais principais critérios de elegibilidade p/ receber o transplante?

(1) Expectativa de vida > 5 anos
(2) Ausência de contraindicações absolutas

Então, idade, transplante renal prévio e tipo de doença renal de base não são contraindicações ao transplante renal? Não! Atualmente se tem transplantado com sucesso pacientes com > 60 anos, com múltiplos retransplantes e com qualquer doença renal de base.

Quais as contraindicações absolutas ao transplante?

(1) Expectativa de vida reduzida (< 5 anos)
(2) Câncer
(3) Infecção ativa sem sangramento
(4) Psicose grave
(5) Abuso e dependência ao álcool e/ou drogas ilícitas

Quais as contraindicações relativas?

(1) Infecção ativa em tratamento (ex: TB)
(2) Doença coronariana
(3) Hepatite crônica (incluindo B e C)
(4) Infecção pelo HIV
(5) Úlcera péptica ativa
(6) Doença cerebrovascular
(7) Má adesão

Cada vez mais protocolos específicos de tratamento pós-transplante têm sido elaborados com sucesso em portadores de doenças virais crônicas como hepatite B e HIV. A hepatite C, após advento das novas drogas antivirais de ação direta que curam quase 100% dos casos, deixou de ser um empecilho à realização do transplante (desde que, é claro, o doente consiga ser curado e não possua cirrose hepática avançada).

Quais testes p/ avaliar compatibilidade tecidual entre doador x receptor?

> Tipagem sanguínea ABO*
> Tipagem do HLA classe I (A, B e C) e classe II (DR)**
> Prova cruzada entre o soro do receptor e linfócitos do doador

(*) O grupo Rh não interfere na histocompatibilidade do transplante renal
(**) Essa tipagem pode ser feita por um "painel de anticorpos" ou por modernas técnicas de sequenciamento genético.

Quais pré-requisitos para ser um doador vivo?

Exame físico normal, presença de dois rins normofuncionantes, arteriografia renal mostrando ausência de anormalidades na artéria renal que dificultem a cirurgia e prolonguem o tempo de isquemia do enxerto (ex: múltiplos ramos arteriais, dilatações aneurismáticas, etc), mesmo grupo sanguíneo ABO e HLA compatível.

Quais pré-requisitos para ser um doador cadavérico?

Ausência de câncer, hepatite crônica e infecção pelo HIV, pois todos podem ser transmitidos ao receptor. Pacientes idosos e com insuficiência renal crônica também costumam ser excluídos.

Existe risco de DRC progressiva no indivíduo que doou um de seus rins em vida?

Sim, mas isso é muito incomum, mesmo após 20 anos da doação. Em geral é necessário adquirir outro fator de risco para nefropatia, como hipertensão arterial. Quando o receptor é diabético tipo 1 e o doador é seu parente de primeiro grau, devemos avaliar o risco de DM no doador com pesquisa de anticorpos anti-insulina e anti-ilhota pancreática, além de tolerância à glicose.

Quais as características clínicas de uma rejeição ao enxerto?

Em geral, apenas elevação assintomática da creatinina (com ou sem alterações do débito urinário), uma vez descartadas outras causas (ex: ITU, isquemia por trombose venosa ou arterial, nefrotoxicidade medicamentosa)... Quadros exuberantes de febre, edema e dor na topografia do enxerto são incomuns, não devendo ser esperados! A biópsia confirma o diagnóstico, revelando um padrão de nefrite intersticial.

Como é feita a imunossupressão para prevenir a rejeição?

Exceto nos casos de doação entre gêmeos idênticos, a imunossupressão farmacológica é sempre necessária para evitar a rejeição. Podemos dividi-la em duas fases: (1) indução e (2) manutenção.

> **INDUÇÃO:** feita no momento do transplante, principalmente nos casos taxados como de "alto risco" para rejeição (ex: compatibilidade parcial do HLA). As drogas de escolha são os **IMUNOBIOLÓGICOS.** Estes podem ser "depletadores" ou "não depletadores" de linfócitos. No primeiro grupo as opções são a globulina antitimócito ou o alentuzumab (anti-CD52), que reduzem agudamente o número de linfócitos T e B circulantes, evitando a "sensibilização" do sistema imune no pós-transplante imediato. No segundo grupo temos o anticorpo antirreceptor de IL-2, que bloqueia especificamente linfócitos T "ativados" (estratégia mais seletiva e com menos efeitos colaterais).

> **MANUTENÇÃO:** o esquema mais utilizado é a **"TERAPIA TRIPLA"** com prednisona, inibidores da calcineurina e agentes "antimetabólitos".

A **prednisona** é dada em altas doses (200-300mg) no dia do transplante, mantendo-se 30mg/dia ao longo da primeira semana, seguindo um rápido desmame até chegar em 5-10mg/dia, que será a dose de manutenção.

Os **inibidores da calcineurina** são a ciclosporina e o tacrolimus. A calcineurina é uma enzima dos linfócitos que induz a síntese de icoticas pró-inflamatórias, logo, seus inibidores diminuem a atividade linfocitária. O principal efeito colateral é a nefrotoxicidade, que faz diagnóstico diferencial com rejeição e deve ser tratada com redução da dose ou troca do fármaco.

Os **agentes antimetabólitos** são a azatioprina e o micofenolato. Este último é a droga de escolha, por apresentar maior eficácia e menor toxicidade hematológica. Inibem a síntese de DNA e RNA, bloqueando a proliferação celular. O micofenolato inibe uma enzima específica dos linfócitos, logo, é mais "seletivo" do que a azatioprina.

Alternativas: (1) na terapia tripla, podemos trocar o inibidor de calcineurina ou o agente antimetabólito por um inibidor do mTOR (sirolimus ou everolimus). Esta classe bloqueia, nos linfócitos T, as vias de sinalização intracelular estimuladas por citocinas pró-inflamatórias; (2) recentemente foi aprovada uma nova estratégia para a terapia de manutenção. Trata-se do imunobiológico belatacept, uma "proteína de fusão" que se liga às moléculas coestimulatórias CD80 e CD86 presentes na superfície das células apresentadoras de antígeno. Esta ligação bloqueia a estimulação dos linfócitos T pelas células apresentadoras, promovendo anergia e apoptose linfocitária. Uma das vantagens é que o belatacept é ministrado por infusão IV 1x ao mês.

Como tratar um episódio agudo de rejeição?

A estratégia padrão consiste na **pulsoterapia com metilprednisolona** (500-1000mg IV/dia, por 3 dias).

Quais as principais complicações infecciosas no transplantado e imunossuprimido?

Depende do tempo decorrido desde a realização da cirurgia...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Peritransplante (1º mês)

- ✓ Infecção da ferida cirúrgica (principal)
- ✓ Reativação de herples simples
- ✓ Candidíase orofaríngea
- ✓ ITU

Precoces (1º-6º mês)

- ✓ Pneumocistose
- ✓ Citomegalovirose
- ✓ Legionelose
- ✓ Listeriose
- ✓ Hepatites B e C

Tardias (após 6º mês)

- ✓ Aspergilose invasiva
- ✓ Nocardiose
- ✓ Vírus BK, JC e SV40 (família dos "poliomavírus")
- ✓ Herpes zóster
- ✓ Hepatites B e C

O principal poliomavírus é o BK (BKV), que representa uma importante etiologia de perda tardia de enxerto. Assim, toda disfunção de enxerto após o 6º mês de transplante deve ser avaliada para reativação do BKV! Cerca de 90% das pessoas teve infecção assintomática por este vírus na infância. O problema é que ele permanece em estado latente no parênquima renal e, na vigência de imunodepressão acentuada, sofre reativação gerando um quadro de nefrite intersticial progressiva (levando à fibrose e atrofia do parênquima). O diagnóstico é confirmado pela demonstração de virúria e viremia através da técnica PCR. Um teste de rastreio que costuma ser feito antes da realização de PCR para BKV é a citologia urinária: a presença das decoy cells (células epiteliais tubulares descamadas que apresentam inclusões virais e outras alterações citopáticas) indica reativação do BKV... O tratamento consiste na diminuição da intensidade da imunossupressão.

Quais as outras complicações possíveis após o transplante?

HIPERCALCEMIA: relacionada à persistência da hiperplasia e hiperatividade das paratireoides (hiperparatireoidismo "terciário"). Pode induzir falência do enxerto.

HIPERTENSÃO: relacionada à persistência do rim nativo doente, rejeição ao enxerto, estenose de artéria renal ou toxicidade dos inibidores de calcineurina.

ANEMIA: após o transplante, o paciente pode permanecer com algum grau de insuficiência renal (ex: TFG entre 30-50ml/min), apresentando os sinais e sintomas correspondentes a essa fase da DRC.

CÂNCER: o tratamento imunossupressor aumenta o risco de câncer em cerca de 100 vezes quando comparado à população geral. De fato, cerca de 5-6% dos transplantados desenvolve alguma neoplasia! As principais são: pele, ábios, colo uterino e linfomas não Hodgkin.

DOENÇA CARDIOVASCULAR: muitos indivíduos já possuíam doença coronariana ou cardiomiopatia pela uremia crônica. Após o transplante, as lesões preestabelecidas persistem, acarretando aumento da morbimortalidade (mais de 50% dos óbitos após o transplante renal são por causas cardiovasculares!).

Um bate-bola bem rápido para fixação...

ISSO VIVE CAINDO EM PROVA!

FÍSTULA:

Em quem? Pacientes com **CREATININA > 4 OU CLEARANCE DE CREATININA < 25**.

Onde? MS NÃO DOMINANTE – ANASTOMOSE ENTRE ARTÉRIA RADIAL E VEIA CEFÁLICA.

Demora quanto tempo para funcionar? LEVA 1-3 MESES PARA MATURAR (por isso, no G4 já se pensa em TSR).

Momento ideal para a confecção? AO MENOS 6 MESES ANTES DO PROVÁVEL INÍCIO DA HEMODIÁLISE, já que ela não poderá ser usada de imediato.

Principal complicação? NÃO MATURAÇÃO (não é infecção!). Quando isso acontece, tem que colocar no outro lado!

Principal complicação pós-maturação? ESTENOSE DO COMPONENTE VENOSO PROXIMAL (não é infecção!)

TERAPIA DE SUBSTITUIÇÃO RENAL (TSR) – TRANSPLANTE X DIÁLISE:

TRANSPLANTE

É mais eficaz que a diálise, pois **AUMENTA A SOBREVIDA DO PACIENTE.**

Indicações: paciente que **ESTÁ EM DIÁLISE + TFG < 10 (OU < 15 se < 18 anos ou DM em tratamento conservador)**

Detalhe técnico: o enxerto é em **FOSSA ILÍACA DIREITA** (no lado esquerdo tem o sigmoide). Por que na fossa ilíaca? Porque é mais fácil fazer a anastomose do enxerto com os vasos ilíacos! Agora... Qual fossa ilíaca? Direita! Na esquerda tem o sigmoide, que pode atrapalhar...

Complicações pós-transplante:

→ **IMEDIATA (MINUTOS-HORAS): REJEIÇÃO HUMORAL AGUDA POR INCOMPATIBILIDADE ABO/HLA, TROMBOSE DA VEIA RENAL, ATEROEMBOLISMO, NTA ISQUÊMICA, OBSTRUÇÃO VASCULAR AGUDA** (geralmente por trombose).

→ **PRECOCE (1-12 SEMANAS): REJEIÇÃO CELULAR OU HUMORAL AGUDA POR FALHA DO IMUNOSSUPRESSOR, INFECÇÃO, OBSTRUÇÃO, NEFROTOXICIDADE PELA CICLOSPORINA OU TACROLIMUS** (imunossupressores usados pós-transplante).

→ **TARDIA (> 3 MESES): PROBLEMAS COM O IMUNOSSUPRESSOR, INFECÇÃO, OBSTRUÇÃO VASCULAR AGUDA, HAS NÃO TRATADA DE FORMA ADEQUADA** (principal causa)

ATENÇÃO!

5-6% dos pacientes desenvolvem **NEOPLASIA** (PELE, LÁBIOS, COLO UTERINO, LINFOMA NÃO-HODGKIN). Já caiu na UFRJ há 3 anos!

DIÁLISE

Aguda: URGÊNCIA

Crônica: se **TFG < 10 (< 15 SE DM EM TRATAMENTO CONSERVADOR OU IC CONGESTIVA).** Congestiva!

HEMODIÁLISE:

→ **Contínua: SE INSTABILIDADE HEMODINÂMICA** (tempo + prolongado)

É a que a gente utiliza mais em terapia intensiva... Você faz a hemodiálise ao longo de 8, 12, 16 horas... O paciente fica "sofrendo um banho" de hemodiálise! Por quê isso? Porque a hemodiálise contínua é a melhor para aqueles pacientes que sofrem de instabilidade hemodinâmica! Quando eu faço por um tempo prolongado, eu posso filtrar um volume pequeno de sangue por minuto. O paciente não sente muito essa pequena quantidade de sangue que está sendo filtrada...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **Intermitente**: **É A MAIS UTILIZADA**

A princípio não pode ser utilizada em quem tem instabilidade hemodinâmica... Pode causar hipotensão! É a mais utilizada na maioria dos casos!

DISTÚRBIO HIDROELETROLÍTICO MAIS COMUM: **HIPOCALEMIA.**

Eu falei pra vocês que a IRA pode ser hipocalêmica se for mediada por leptospirose, anfotericina B, aminoglicosídeos ou nefroesclerose hipertensiva maligna. E o paciente nefropata crônico, pode fazer hipocalemia? Pode... É a complicação hidroeletrolítica mais comum da hemodiálise!

"SÍNDROME DO 1º ANO": ALERGIA À ÀS MEMBRANAS DA MÁQUINA DA DIÁLISE → PRURIDO/CHOQUE ANAFILÁTICO

Começa com um prurido e pode evoluir para choque anafilático. O paciente que sofrer disso passa a ter que fazer hemodiálise com membranas reaproveitadas! Não pode ser membrana nova...

DIÁLISE PERITONEAL:

CRIANÇAS/SEM ACESSO/NÃO TOLERAM HEMODIÁLISE

É tão boa quanto a hemodiálise, mas existem indicações precisas! A principal pessoa indicada para a diálise peritoneal é a criança! Por quê? Para não passar pelo trauma de ter que ir 3x por semana para um hospital para fazer hemodiálise... Vai perder colégio... Serve também para aqueles pacientes que não conseguiram fazer com que a fístula funcionasse ou que não toleram a hemodiálise (mesmo colocando membranas reaproveitadas).
Tem uma pergunta que frequentemente cai em prova!

O que melhora com a diálise? O que não melhora?

MANIFESTAÇÕES QUE REVERTEM COM A DIÁLISE (AGUDAS): **HIPERVOLEMIA, ACIDOSE, HIPERCALEMIA, HIPONATREMIA, AZOTEMIA, DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA, PERICARDITE**

MANIFESTAÇÕES QUE NÃO REVERTEM COM A DIÁLISE (CRÔNICAS): **ANEMIA, OSTEODISTROFIA, ATEROSCLEROSE E DISLIPIDEMIA, IMUNODEPRESSÃO, DESNUTRIÇÃO, PRURIDO**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. CONCEITOS INICIAIS E DISTÚRBIOS DO SÓDIO

- PRIMEIRA REVISÃO: HIPOVOLEMIA → ATIVAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA! Como o nosso organismo se protege de um estado hipovolêmico? Produzindo hormônios para restaurar a volemia, através da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

→ **RETENÇÃO DE SÓDIO E ÁGUA PELA ALDOSTERONA.** O que a aldosterona faz? Lá na zona cortical do túbulo coletor, reabsorve sódio. Para cada sódio que entra na presença de aldosterona, sai ora **hidrogênio**, ora **potássio**. Quando o sódio é reabsorvido, quem ele leva junto? A água! A ideia é restaurar a volemia! O sódio tem efeito tônico, tem efeito osmolar, ele puxa a água.

→ **RETENÇÃO DE ÁGUA PELA PELO ADH.** E ao mesmo tempo em que isso está acontecendo, outro hormônio também é liberado, o hormônio anti-diurético! E qual a ideia do ADH? Reter água! Essas duas coisas acontecem de forma simultânea e o resultado final de todo esse processo é o ganho volêmico.

- SEGUNDA REVISÃO: HIPERNATREMIA = DÉFICIT DE ÁGUA; HIPONATREMIA = EXCESSO DE ÁGUA. No final das contas, há uma retenção de água MAIOR que a retenção de sódio. Então, podemos afirmar que hiponatremia é excesso de água e hipernatremia é déficit de água.

- TERCEIRA REVISÃO: ÁGUA CORPORAL. ÁGUA CORPORAL = 0,6(H) OU 0,5(M) x PESO(kg). LACTENTES: 75% DO PESO CORPORAL; HOMEM: 60%; MULHER: 50%. *OBESOS E IDOSOS < 10%. Por que a mulher tem menos água do que o homem? Porque ela tem mais gordura! Obesos tem e idosos têm 10% a menos também. Em idosos há ganho de gordura, perda de massa magra. Esses valores são importantes porque serão usados nas fórmulas do cálculo de reposição de soluto!

→ **Osmolaridade plasmática: OSM. PLASMÁTICA = 2X (SÓDIO) + (GLICOSE)/18 + (UREIA)/6.** Osmolaridade é a relação soluto x solvente, calculada através dessa fórmula, o que gera uma osmolaridade de 290 mOsm/LITRO (285-295).

→ **Osmolaridade plasmática efetiva: OSM. PLASMÁTICA EFETIVA = 2X (SÓDIO) + (GLICOSE)/18.** Aqui o conceito é **tonicidade**! ou seja, a capacidade do soluto de segurar água. Nessa nova fórmula (não cai questão disso), só tem sódio e glicose!, pois esses dois são s que puxam água!, ou seja, têm efeito osmótico. A ureia não puxa, então ela sai da fórmula.

→ **GAP OSMÓTICO: DIFERENÇA ENTRE A OSMOLARIDADE CALCULADA E A OSMOLARIDADE DO OSMÔMETRO. SE > 10 = INTOXICAÇÃO EXÓGENA (PROVAVELMENTE POR ÁLCOOL).** Surgiu um parelho chamado OSMÔMETRO, que existe em todo bom CTI, que mede a osmolaridade sem precisar dessas fórmulas.. Mas começou-se a perceber que em algumas situações da prática médica o aparelho, por exemplo, dava uma osmolaridade de 320 e quando o médico ia calcular jogando na fórmula dava 290. E aí? Quem tá certo? O médico ou o aparelho? Foi aqui que surgiu o conceito do gap osmótico! "Gap", em medicina, indica "diferença". Gap osmótico, então, é a diferença entre a osmolaridade da fórmula e a osmolaridade do aparelho! Se há essa diferença e o aparelho está certo, isso significa que esse indivíduo ingeriu algum soluto diferente (que não consta na fórmula). É um soluto que não participa da fórmula, mas que aumenta a osmolaridade (que o osmômetro detecta). Geralmente esse soluto é o álcool. O conceito que surgiu foi o seguinte: sempre que o gap osmótico for superior a 10, é sinal de intoxicação exógena, e o primeiro a se pensar é o álcool.

- NEURÔNIO → CÉLULA QUE MAIS SOFRE COM A VARIAÇÃO DA OSMOLARIDADE (CLÍNICA DE HIPO OU HIPERNATREMIA É A MESMA). PULMÃO → SEGUNDO ÓRGÃO QUE MAIS SOFRE! Damos soro glicosado a 5% para o paciente intoxicado por álcool porque esta é uma solução hipotônica em relação ao plasma, e o paciente com intoxicação por álcool está com a osmolaridade lá em cima! E a célula que mais sofre com variações da osmolaridade é neurônio! Não é o músculo! Tanto na hipernatremia, como na hiponatremia, os achados clínicos são os mesmos! O paciente começa a sentir náusea, vômito, sonolência, torpor, crise convulsiva.

- ADH E CENTRO DA SEDE → CONTROLE DA OSMOLARIDADE! Quem controla a osmolaridade é quem controla a água! A água é a peça chave! Qual o hormônio da água? Aldosterona ou é o ADH? Aldosterona é reabsorção de sódio (água vai junto, mas é de sódio). **Quem só reabsorve água é o ADH!** O paciente que desidrata n libera ADH para reter água! A urina sai concentrada. Além do ADH, que é o grande hormônio, o centro da sede também participa desse controle fino., mas vale lembrar que idosos tem o centro da sede prejudicado (desidratam e não sentem sede). Além disso, esse centro da sede não é útil em alguns casos, como paciente em coma.

1.1. HIPONATREMIA

SÓDIO: VALOR NORMAL: 140 (135-145). PREDOMÍNIO NO EXTRACELULAR

1) TIPOS

→ **HIPONATREMIA HIPO-OSMOLAR.** Vamos trazer para a prática o que a acabamos de ler: a fórmula da osmolaridade é 2x sódio + glicose/18 + ureia/6. Se pegarmos o valor normal do sódio (140) e multiplicarmos por 2, vamos ter quase o total da osmolaridade (280 de 290). Fica 5 para a glicose (90/18) e 5 (30/6) para a ureia. E se o sódio do paciente estiver 120? Vamos ter 2x 120 + glicose/18 + ureia/6. O resultado aproximado vai ser 250. Então quer dizer que toda hiponatremia é hipo-osmolar? Não!

→ **HIPONATREMIA HIPER-OSMOLAR: SITUAÇÕES DE HIPERGLICEMIA (DIABETES) → PUXA ÁGUA → DILUI → CAI SÓDIO.** Quem tem efeito tônico? Glicose ou ureia? Glicose! Imagina a glicose valendo, em vez de 90mg/dl, 1.000mg/dl. O que acontece com a osmolaridade? Aumenta! É o que acontece no coma hiper-osmolar do diabetes, por exemplo! E como vai estar o sódio nesse paciente que tem 1.000 de glicose? Baixo, porque glicose puxa água e a água dilui o sódio! O sódio cai, e não é porque o paciente perdeu sódio. Aqui é exceção a regra! A hiponatremia que surge não é hipo-osmolar, é hiper-osmolar! E a ureia? Não tem efeito tônico, não puxa água! Você pode ter 300 de ureia e isso não vai acontecer.

→ **PSEUDOHIPONATREMIA: ↑PROTEÍNAS OU ↑TGL 'FALSEIAM' O RESULTADO DO LABORATÓRIO → DIMINUIÇÃO FALSA DO SÓDIO.** Existe uma situação também que é chamada de pseudohiponatremia, uma falsa hiponatremia! Em algumas situações como hiperproteinemia ou hipertrigliceridemia, isso pode falsear a análise laboratorial, gerando um falso sódio baixo! É uma hiponatremia que não é verdadeira, não tem que repor sódio!

2) CLÍNICA: HIPONATREMIA + DILUIÇÃO DO LEC = EDEMA NEURONAL → SONOLÊNCIA, TORPOR, NÁUSEAS, VÔMITOS, CEFALEIA, CRISE CONVULSIVA. O que vai acontecer com a membrana de uma célula que está diante de um excesso de água? A água invade o neurônio ou o neurônio perde água para o meio onde já tem muita água? É claro que entra água no neurônio, surgindo edema neuronal, a célula que mais sofre com a variação da osmolaridade! Então quer dizer que o neurônio não consegue se defender de uma simples entrada de água no seu citoplasma? Não! Ele consegue, mas ele precisa de tempo! Se ele tiver tempo, ele consegue excretar solutos citoplasmáticos, fazendo com que a entrada de água seja muito menor. Nesses casos não surge clínica, mesmo com sódio mais baixo.

- HIPONATREMIA AGUDA = < 48 HORAS. HIPONATREMIA CRÔNICA = > 48 HORAS. A hiponatremia aguda ocorre quando o excesso de água se dá em menos de 48h, não dando tempo para o neurônio se adaptar a essa situação; já a na CRÔNICA o excesso de água se estabelece de maneira lenta e gradual, dando tempo para o neurônio se adaptar. Em dois pacientes com uma natremia de 110, um pode estar assintomático e outro na UTI. A explicação disso é o tempo em que essa hiponatremia se instalou! O primeiro teve o excesso de água de forma lenta e gradual, e o segundo de forma aguda. Esse conceito é importante em termos de conduta: o cara que tem clínica está em sofimento neuronal, se faz uma coisa, já com o assintomático se faz outra.

ADENDO: CLASSIFICAÇÃO DE ACORDO COM O SÓDIO URINÁRIO

→ **HIPONATREMIA HIPOVOLÊMICA: PERDAS EXTRA RENAIS (NaU < 20 mEq/L) X PERDAS RENAIS (NaU >20 mEq/L).** As causas de hiponatremia hipovolêmica podem ser divididas em dois grupos, dependendo do modo como sódio e água (volume) são perdidos: O primeiro grupo, das perdas renas, é o mais comum, e inclui as perdas pelo tubo digestivo (vômito, diarreia, drenagem nasogástrica) e o excesso de perdas insensíveis (evaporação através da pele queimada, sudorese profusa). Como os mecanismos de preservação renal de sódio estão normais, o sódio urinário está sempre baixo (por definição < 20 mEq/L). Muitas vezes o exame físico não permite identificar com 100% de certeza que um paciente hiponatrêmico esteja de fato hipovolêmico, "parecendo" que o mesmo se mantém euvolêmico. Este é o cenário ideal para a dosagem do sódio urinário: um valor <20 mEq/L prevê uma rápida resposta da natremia somente com a infusão de solução salina fisiológica, pois a meia-vida do ADH é de apenas 15-20min, então se o excesso de ADH for devido à queda do VCE, a correção deste suprime a secreção de ADH e restaura a capacidade renal de excretar água livre em poucos minutos, promovendo uma diurese aquosa imediata que elimina o excesso de água livre retido no organismo, e, consequentemente, corrige a natremia em curto espaço de tempo. Já no grupo das perdas renais, onde sódio urinário é > 20 mEq/L, temos como exemplo o hipoaldosteronismo, que pode ser devido à queda dos níveis de aldosterona e/ou uma redução do seu efeito por resistência do túbulo coletor. A queda da aldosterona se caracteriza por hiponatremia hipovolêmica, hipercalemia (a aldosterona é o principal estimulante da secreção urinária de potássio) e sódio urinário alto (geralmente muito acima de 20 mEq/L). A resistência tubular à aldosterona (pseudo-hipoaldosteronismo) é vista em nefrites tubulointersticiais crônicas com envolvimento predominante do néfron distal, como as nefropatias obstrutiva e falcêmica. O excesso de diuréticos também pode ser causa de hiponatremia hipovolêmica por perda renal de sódio, já que tais drogas "desligam" a reabsorção tubular de sódio e água.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **HIPONATREMIA HIPERVOLÊMICA: NaU ALTO (>20 mEq/L) X Nau BAIXO (<20 mEq/L).** Hipervolemia associada a sódio urinário alto é vista na insuficiência renal avançada (aguda ou crônica). Nestes pacientes há importante redução da TFG, com sobrecarga dos néfrons funcionantes, de tal modo que a FENa de cada néfron individual aumenta de forma compensatória e fixa, o que reduz a capacidade renal de excretar água livre. Mesmo com este aumento da FENa por néfron, como há poucos néfrons funcionantes, ocorre retenção absoluta de sódio, além da água que acaba sendo proporcionalmente retida em maior quantidade. Já a hipervolemia associada a sódio urinário baixo é vista nos estados edematosos acompanhados de redução do VCE, como insuficiência cardíaca (baixo débito cardíaco), cirrose hepática (vasodilatação) e síndrome nefrótica (queda na pressão oncótica do plasma). Os mecanismos de defesa do intravascular encontram-se ativados, o que inclui a secreção de catecolaminas e o SRAA (que promovem retenção renal de sódio e água) e também a secreção não osmótica de ADH (que promove retenção renal de água apenas). O resultado final é um balanço positivo de sal e água, porém, com mais água do que sal.

3) CAUSAS:

A) HIPO-OSMOLARES: uma hiponatremia hipo-osmolar pode ter origem em estado hipovolêmico, euvolêmico ou hipervolêmico.

A.1 - HIPOVOLÊMICA: VÔMITOS, ABUSO DE TIAZÍDICOS, HIPOALDOSTERONISMO (NEFROPATIA PERDEDORA DE SOLUTO). QUALQUER ESTADO HIPOVOLÊMICO ATIVA ADH E ALDOSTERONA → MAIOR RETENÇÃO DE ÁGUA DO QUE SÓDIO. Hiponatremia hipovolêmica. Qual o hormônio que é liberado? ADH! ADH é o hormônio da água! As principais causas de hiponatremia na prática estão aqui, São os estados hipovolêmicos. Vômitos de repetição, hemorragias, abuso de diuréticos tiazídicos, hipoaldosteronismo. Qualquer estado hipovolêmico ativa aldosterona e ADH! O balanço final acaba sendo reter mais água do que sódio.

- **OBS: FUROSEMIDA NÃO CAUSA HIPONATREMIA HIPOVOLÊMICA**. PELO CONTRÁRIO, TRATA! 'ATRAPALHA A VIDA' DO ADH → O PACIENTE PERDE MUITO MAIS ÁGUA DO QUE SÓDIO. Como assim? A furosemida não tem uma tendência hipovolêmica? Sim! O ADH não é liberado? É! Mas ele atua? Não! A furosemida atrapalha a vida do ADH, pois é uma droga que age na alça de Henle, estrutura responsável por concentrar a medula renal! A partir do momento que impede esse mecanismo, o ADH não vai conseguir reabsorver a água lá no túbulo coletor. A hidroclorotiazida, que também é um diurético e tem ação semelhante, não age na medula. Com a furosemida, o paciente acaba perdendo muito mais água do que sódio.

→ **FUROSEMIDA E TIAZÍDICOS EM EXCESSO**: HIPOCALEMIA E ALCALOSE. Já quando falamos em potássio, tiazídico e furosemida fazem a mesma coisa. Nas duas situações fica mais sódio na luz tubular. Parte desse sódio que fica na luz é reabsorvido na presença de aldosterona, em troca ora de potássio e ora de hidrogênio. É por isso que o uso exagerado pode levar a hipocalemia e alcalose. Então os dois principais diuréticos utilizados na prática médica causam alcalose e hipocalemia.

A.2) HIPERVOLÊMICA: ICC, CIRROSE HEPÁTICA → PLEXO VENOSO CONGESTO, MAS REDUÇÃO DO VOLUME CIRCULANTE ARTERIAL EFETIVO → ATIVA ADH → RETÉM ÁGUA → DIMINUI SÓDIO. Se o ADH é liberado em estados hipovolêmicos, como é que ele vai ser liberado quando há o contrário, hipervolemia? O ADH não é somente liberado em situações de hipovolemia, ele também é liberado quando nós temos um risco para o paciente, que é a redução do volume circulante arterial efetivo, o paciente que vai chocar! Quando pensamos nisso? Quando o plexo venoso está congesto, como na ICC e cirrose hepática. É muito comum encontrar hiponatremia nessas situações, e ela é sinal de mau prognóstico, pois significa que o paciente tem redução do volume circulante arterial efetivo, mas 'como um todo', é hipervolêmico, por causa do plexo venoso congesto.

HIPONATREMIA + EDEMA = FALA A FAVOR DE HIPERVOLÊMICA!

A.3) EUVOLÊMICA: SIADH. ↑ADH → ↑REABSORÇÃO DE ÁGUA → HIPERVOLEMIA. POR QUE É 'EUVOLÊMICA'? PEPTÍDEO NATRIURÉTICO ATRIAL → NATRIURESE + DIURESE OSMÓTICA = EUVOLEMIA. É muito importante para a prova! Ninguém sabe o porquê de se liberar ADH, mas há uma liberação grande, que promove retenção de água e consequente diluição do sódio plasmático. Há uma grande absorção de água no túbulo coletor → tende à hipervolemia, nas fases iniciais → isto é revertido por um mecanismo protetor do nosso próprio organismo → liberação do peptídeo natriurético atrial pela distensão do átrio na hipervolemia→ natriurese (sódio urinário aumentado) → puxa água → paciente fica euvolêmico. Mesmo assim, a proporção de água livre reabsorvida pelo ADH faz com que o paciente ainda tenha hiponatremia

SIADH = HIPONATREMIA EUVOLÊMICA + HIPOURICEMIA (< 4) + SÓDIO URINÁRIO AUMENTADO (tipicamente > 40) + NÃO HÁ EDEMA + OSMOLARIDADE URINÁRIA > 100. O PNA também gera queda do ácido úrico, então a hiponatremia vem junto com hipouricemia e é o PNA que faz isso! E se eu tenho natriurese, sódio urinário está alto! NÃO HÁ EDEMA E A PRESSÃO VENOSA CENTRAL ESTÁ NORMAL.

→ **CAUSAS DE SIADH: CA DE PULMÃO (OAT CELL)** → causa mais clássica; **ALGUMA COISA NO CÉREBRO (AVE/TCE/MENINGITE); PÓS-OPERATÓRIO** (Qualquer cirurgia! Questão clássica de prova!); **DROGAS** (são clássicas em prova: **CLORPROPAMIDA**; **CARBAMAZEPÍNICO**). Várias questões colocam paciente que fuma, fuma, fuma, tem hiponatremia e colocam um RX de tórax = OAT cell causando hiponatremia euvolêmica por causa de SIADH.

CÂNCER
Pulmão pequenas células; mesoteliomas; carcinoma escamoso de orofaringe; estômago; duodeno ou pâncreas; bexiga; próstata ou ureter; endométrio; tumores neuroendócrinos; timoma; linfomas e sarcomas (incluindo sarcoma de Ewing).
PNEUMOPATIAS
PNM bacteriana ou viral; abscesso pulmonar; TB; aspergilose; fibrose cística; insuficiência respiratória + suporte ventilatório com pressão positiva.
DOENÇAS DO SNC
Encefalites, meningites ou abscesso cerebrais; AIDS; hemorragias (qualquer tipo); tumores (qualquer tipo); TCE; hidrocefalia; trombose de seio venoso; esclerose múltipla; Guillain-Barré; síndrome de Shy-Drager (disautomonia); delirium tremens; porfiria intermitente aguda; febre maculosa.
MEDICAMENTOS
ISRS e tricíclicos; antipsicóticos; MDMA (ecstasy); clorpropamida; carmabazepina; clofibrato; narcóticos (incluindo opioides); AINE; nitocitina; vincristina; ciclofosfamida e ifosfamida; oxitocina, desmopressina e vasopressina recombinante.
MISCELÂNEA
Anestesia geral; náuseas; dor; estresse; exercícios extenuantes; hereditária (mutações tipo "ganho de função" no receptor V2 renal de vasopressina = SIAD); idiopática

Um pequeno percentual dos pacientes com hiponatremia euvolêmica apresenta níveis suprimidos de ADH. Nestes, há duas explicações possíveis para a retenção renal de água livre: (1) outro fator antidiurético que não o ADH atuando; (2) mutações nos genes envolvidos com a resposta ao néfron distal ao ADH, aumentando de forma constitutiva a expressão de aquaporinas na membrana luminal, isto é, independentemente da presença de ADH. Para tais indivíduos a denominação SIADH não é adequada, sendo mais correto classificá-los como portadores de uma **Síndrome de Antidiurese Inapropriada (SIAD).**

- **Outras causas de hiponatremia euvolêmica: hipotireoidismo grave e insuficiência adrenal secundária.** A insuficiência adrenal secundária, isto é, aquela causada por doenças pituitárias ou supressão do eixo hipotálamo-hipófise adrenal (esta última vista no usuário de glicocorticoide exógeno que suspende a medicação de forma abrupta), é causa de hiponatremia euvolêmica. Sabe-se que os glicocorticoides inibem fisiologicamente a secreção de ADH e, frente a sua deficiência, há uma "desibinição" da secreção de ADH pela neuro-hipófise, levando à maior retenção renal de água livre e consequente hiponatremia. Este mecanismo é diferente daquele observado na insuficiência adrenal primária, aquela causada por falência de todo o córtex adrenal. Nestes últimos o principal mecanismo é a deficiência de aldosterona, causando hiponatremia hipovolêmica.

SIADH

- **Causas Principais:** SNC (HSA, meningite); drogas (neurofármacos, antidepressivos, carbamazepina, haldol); pulmão (legionella, OAT cell); HIV, cirurgia).
- **Fisiopatologia: 1.** excesso de ADH → hipervolemia transitória**; 2.** secreção do ANP (**NATRIURÉTICO ATRIAL**) → natriurese. Hipervolemia transitória + natriurese = **hiponatremia EUVOLÊMICA**. Urina: **ELEVAÇÃO DE ÁC ÚRICO, SÓDIO** e **OSMOLARIDADE**

*Obs: **HIPOURICEMIA EM PROVA = DOENÇA TUBULAR OU SIADH!**

SÍNDROME CEREBRAL PERDEDORA DE SAL (SCPS)

- **Causas:** lesões de SNC
- **Fisiopatologia:** secreção de BNP (**NATRIURÉTICO CEREBRAL**). A diferença é praticamenteo peptídeo. Entretanto, aqui **NÃO HÁ EXCESSO DE ADH.** Diferença básica da SIADH: hiponatremia **HIPOVOLÊMICA.**

DIABETES INSIPIDUS CENTRAL (PÓS-OPERATÓRIO)

- **Diagnósticos diferenciais:** em casos de poliúria e polidipsia, pensar também em DM e polidipsia primária.
- **Diabetes insipidus x polidipsia primária**: **TESTE DA RESTRIÇÃO HÍDRICA** (se PP: cura/fica de boa; se DI: piora/desidrata).
- **Laboratório: sódio plasmático normal** (o paciente compensa a perda de água ingerindo a mesma e equilibrando o sódio) **ou aumentado** (depois que a ingestão de água não compensa a perda). **Osmolaridade e densidade urinárias diminuídas** (muita água/hipostenúria)
- **Conduta: DESMOPRESSINA (DDAVP). Se nefrogênico: restrição de solutos da dieta** (sal, proteína). **Se refratário: hidroclorotiazida** ("incomodar " o rim), **indometacina** ("incomodar" o rim para ele puxar mais sódio e água para diminuir o débito urinário).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

4) ABORDAGEM

4.1 - HIPO-OSMOLARES:

→ HIPONATREMIA + HIPOVOLEMIA (MAIS COMUM): SF 0,9%. É o que mais se encontra! O que eu faço em um paciente que está com hiponatremia e hipovolemia? Por que ele está com hiponatremia? Porque ele teve hipovolemia primeiro! Então melhorando a volemia eu acabo com a liberação do ADH, acaba o problema. A conduta é simplesmente dar volemia, soro fisiológico 0,9%! Não é pra pensar em sódio, é pra pensar em água. "Ah, mas foi por causa de um tiazídico" → diminui a dose.Nestes pacientes, principalmente naqueles que possuem fatores de risco para SDO (alcoolismo, desnutrição, hipocalemia - condições comuns na hiponatremia da potomaria), a monitorização da resposta do sódio sérico ao tratamento deve ser rigorosa. Se a velocidade de correção ultrapassar os limites de segurança (> 8-10 mEq/L em 24h ou 18 mEq/L em 48h) deve-se adotar a estratégia conhecida como ***sodium relowering***, isto é, a hiponatremia deve ser artificialmente reinduzida de modo que o sódio sérico do paciente não ultrapasse os limites de segurança.

SODIUM RELOWERING: SG 5% 6ml/kg IV em 2h + DDAVP 2UI ou SC 6/6h, podendo passar para 4UI nos não respondedores.

→ HIPONATREMIA + HIPERVOLEMIA: RESTRIÇÃO HÍDRICA + FUROSEMIDA. Agora imagine um paciente com hiponatremia e hipervolêmico, como um paciente com ICC. Você faz volume e mata o paciente! Não pode dar volume! Aqui eu vou atrapalhar o ADH de outra forma, com restrição hídrica! Se o ADH funciona com água, eu vou restringir água, e ainda faço um diurético que atrapalha a vida do ADH, por impedir a concentração da medula, a furosemida.

→ HIPONATREMIA + EUVOLEMIA: RESTRIÇÃO HÍDRICA + FUROSEMIDA + DIETA HIPERSSÓDICA (SAL ORAL OU CAPSULAS DE UREIA ORAL). Se não funcionar: ACRESCENTA CONIVAPTAN (BLOQUEADOR DOS RECEPTORES DE ADH NO TÚBULO COLETOR - (USAR NO MÁX 1-2 MESES, POIS GERA DANO HEPÁTICO). Agora o paciente que "liberou porque liberou" o ADH. Não adianta fazer volume, mas adianta fazer restrição hídrica e furosemida? Sim, pois irá atrapalhar o ADH. Só que em geral só isso não resolve, tem que fazer isso e mais alguma coisa. Nas fases iniciais de uma SIADH podemos tentar fornecer sódio através da dieta! Não vou fazer isso em um paciente com ICC, mas aqui pode, pois paciente está euvolêmico! O problema é que em geral essa conduta costuma gerar uma melhora somente parcial do quadro. Nesses casos, o ideal é suspender a dieta hipersódica e acrescentar uma droga que é um bloqueador dos receptores de ADH lá no túbulo coletor, que pode ser oral ou venoso. Um exemplo é o conivaptan venoso usado em terapia intensiva.

→ SE HIPONATREMIA AGUDA/SINTOMÁTICA (EM GERAL < 48 HORAS): A CONDUTA ACIMA NÃO VALE PARA OS PACIENTES SINTOMÁTICOS → ABORDAR IMEDIATAMENTE COM SÓDIO IV. (1) REPOR SEMPRE COM SALINA A 3% (3g = 100ml); **(2) ELEVAR A NATREMIA EM 3 MEQ/LITRO NAS PRIMEIRAS 3 HORAS**; **(3) ELEVAR 8-10 MEQ/LITRO EM 24 HORAS** (máximo 18 em 48 horas). Se o paciente está sintomático, esstá havendo sofrimento neuronal! Não dá pra fazer restrição hídrica ou sorinho fisiológico! Nada disso é importante! Esse paciente deve ser abordado imediatamente com sódio na veia! Salina a 3%! É a única solução permitida para se infundir sódio na veia tentando corrigir uma hiponatremia sintomática! E tem que segui essas 3 regras para fazer isso com segurança.

CAUSAS DE HIPONATREMIA AGUDA GRAVE
Grandes volumes de soluções hipotônicas (ex: SG 5%) no pós-operatório (altos níveis de ADH pela REMIT).
Irrigação do campo operatório com soluções hipotônicas (ex: glicina), como RTU de próstata, cirurgia vídeo-histeroscópica.
Preparo de colonoscopia com soluções hipotônicas
Início recente de tiazídico (primeiras 2 semanas) em paciente predisposto à hiponatremia induzida por tiazídicos
Polidipsias (psicogênica, neurogênica)
Intoxicação pelo MDMA (ecstasy)
Hiponatremia do maratonista
ATENÇÃO! 1. O MDMA causa tanto polidipsia quanto SIADH aguda. 2. Na hiponatremia do maratonista o mecanismo é multifatorial, envolvendo SIADH pelo "estresse físico e emocional" aliado a um consumo excessivo de líquidos hipotônicos durante a prova.

O tratamento do paciente que se apresenta com francos sinais e sintomas de encefalopatia hipo-osmolar e sódio sérico severamente reduzido (< 120-125 mEq/L) deve ser eito com infusão intravenosa de *salina hipertônica* (**NaCl 3%**). O objetivo é **aumentar a natremia em 1-2 mEq/L/h até o total de 4-6 mEq/L**, uma variação discreta porém suficiente para evitar a herniação cerebral e melhorar as manifestações clínicas mais graves (ex.: crises convulsivas, coma).

MUITO IMPORTANTE!

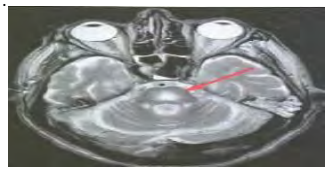
Ensaios clínicos fundamentados com populações de pacientes que desenvolveram hiponatremia hiperaguda grave em provas de endurance físico ("hiponatremia do maratonista") mostraram que uma estratágia alternativa de administração da solução salina hipertônica intravenosa é segura e eficaz no sentido de promover uma rápida melhora do status neurológico. Nestes estudos, em vez de programar uma infusão de NaCl 3% individualmente calculada para cada paciente, mostrou-se que, no adulto médio, pode-se utilizar **BOLUS INTRAVENOSOS DE 100ML DE NACL 3% INFUNDIDOS EM 10 MINUTOS, E NA AUSÊNCIA DE UMA RÁPIDA MELHORA, PODE-SE REPETIR A MESMA DOSE DE NACL 3% POR ATÉ 3X. ALGUNS AUTORES JÁ ESTÃO PRECONIZANDO QUE TAL CONDUTA TAMBÉM PODERIA SER TOMADA NO TRATAMENTO DE QUALQUER HIPONATREMIA GRAVE SABIDAMENTE AGUDA**, de forma padronizada, de modo a contornar as dificuldades e variações inerentes ao método terapêutico tradicional.

CUIDADO! REPOSIÇÃO INADEQUADA = risco de **SÍNDROME DE DESMIELINIZAÇÃO OSMÓTICA** (mielinólise pontina). Achados: **letargia, tetraparesia, disfagia, disartria. Podem surgir de forma TARDIA!**

SE REPOSIÇÃO INADEQUADA → RISCO DE MIELINÓLISE PONTINA ou SÍNDROME DESMIELINIZANTE OSMÓTICA → TETRAPLEGIA → QUADRO IRREVERSÍVEL → CONFIRMAÇÃO COM RNM. TRATAMENTO DE SUPORTE (PÉSSIMO PROGNÓSTICO). Se o cálculo não for feito da maneira correta, ou se a infusão foi rápida demais, o paciente está sob um risco seríssimo de lesão nos neurônios da ponte, que são os mais sensíveis à variação da concentração de sódio. Esses neurônios podem entrar em CRENAÇÃO. O paciente tinha hiponatremia e de repente ocorre uma entrada muito grande de sódio no neurônio de forma rápida demais, resultando na desidratação desse neurônio, que perde água para o meio. Quando perde água para o meio, ele crena, desidrata e morre. É um quadro irreversível e muito gtave. O melhor exame para confirmar a mielinólise pontina é a ressonância magnética, que evidencia hiperintensidade na ponte.

***FATORES DE RISCO: ALCOOLISMO, DESNUTRIÇÃO, HIPOCALEMIA, PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO!** Nesses casos a SDO pode aparecer mesmo com velocidade de correção normal

.



OBS: os pacientes com maior risco de sofrer os efeitos neurológicos de uma hiponatremia aguda grave são as **MULHERES NA PRÉ-MEENOPAUSA**. A exata explicação para isso não é conhecida.

Hiponatremia
130 – 135: Leve
125 – 129: Moderadamente grave
< 125: Profunda (antigamente chamada de "grave")
Opções terapêuticas:
- **SF0,9% (1L):** 154 mEq de sódio
- **NaCl 20% 100ml + 900ml AD:** 342 mEq de sódio
- **NaCl 3% (445ml SF0,9% + 55ml NaCl 20%):** 513 mEq de sódio
Fórmula de Androgué: ΔNa = Na solução – Na paciente/ACT + 1
Variar 8-10 mEq em 24 horas
Protocolo HC: 150ml ataque NaCl 3% em 20 minutos (repetir até 3x) → fazer até houver aumento de 5mEq (dosar logo após o término da infusão) ou melhora dos sintomas.
Depois do 1º dia ou da dose de ataque: variar 4-6mEq/dia se moderadamente grave e 8mEq/dia se profunda.
Se hiponatremia crônica:
- SF0,9%, se hipovolêmica (usar fórmula de Androgué para saber dose)
- Restrição hídrica (max 800ml/dia) e furosemida, se euvolêmica ou hipervolêmica

INTERESSANTE...

A REPOSIÇÃO DE POTÁSSIO PODE FAZER O SÓDIO AUMENTAR. O potássio é o principal cátion do meio intracelular, sendo rapidamente captado pelas células após sua reposição. Quando o potássio entra na célula, outros cátions presentes em seu interior serão "expulsos", a fim de manter o equilíbrio eletroquímico. Dentre esses cátions, encontra-se o sódio, cuja tendência natural é entrar nas células devido ao seu gradiente de concentração, que mesmo na hiponatremia continua favorecendo a entrada de sódio na célula (pois a concentração de sódio intracelular é muito baixa). Assim, uma reposição agressiva de potássio aumenta a natremia, e deve ser levada em conta na expectativa de aumento do sódio sérico em pacientes que estejam tratando os dois distúrbios ao mesmo tempo! Não há como prever com exatidão o quanto o sódio vai aumentar (a solução, por conseguinte, é monitorar a natrmia e reajustar seu tratamento se necessário).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1.2. HIPERNATREMIA

1) INTRODUÇÃO

- Apesar de menos frequente do que a hiponatremia, possui **MAIOR LETALIDADE (40-60%),** o que é explicado pelas graves condições de base que geralmente a acompanham.

- Geralmente associada a indivíduos que por algum motivo não bebem água, como **CRIANÇAS PEQUENAS, IDOSOS ACAMADOS E DEMENCIADOS E PACIENTES CRÍTICOS EM UTI**.

IDOSOS COM FREQUÊNCIA APRESENTAM HIPODIPSIA CENTRAL, isto é, diminuição da sensação de sede. A existência de lesões no SNC (tumores, AVC), em particular no hipotálamo, aumenta o risco desse distúrbio. Se houver hipossecreção central de ADH associada, o quadro é denominado diabetes insipidus adipsico. A oclusão da artéria comunicante anterior é causa clássica dessa condição.

2) CAUSAS:

- Diarreia osmótica. O trato gastrointestinal é uma fonte importante de perda de água livre. O tipo de diarréia associado à hipernatremia é a diarréia osmótica (aquela em que existem solutos não absorvidos que estão "puxando" água para o lúmen intestinal). Ao contrário do que muita gente pensa, boa parte das gastroenterites infecciosas agudas (cuja principal etiologia é viral) causam diarreia predominantemente osmótica, por lesarem os enterócitos da mucosa intestinal, comprometendo sua capacidade absortiva. Assim, as fezes contém mais água do que sódio, e o resultado pode ser a hipernatremia hipovolêmica. Já nas diarréias secretórias, como a perda intestinal e de sódio e água em proporções isosmolares ao plasma, o paciente desenvolve hipovolemia mais grave e , se receber água livre em excesso (ex.: água potável via oral, SG 5% ou NaCl 0,45% via intravenosa), o resultado pode ser a *hiponatremia hipovolêmica*.

- HIPERGLICEMIA, MANITOL, DI, HIPERCALCEMIA. As perdas renais de água ocorrem por dois mecanismos distintos: 1. Diurese osmótica; 2. *Diabetes Insipidus* (DI). No primeiro existe algum soluto não reabsorvido que "puxa" água livre (desacompanhada de sódio) para a urina, aumentando sua espoliação corporal através de uma urina hiperosmolar. Como exemplos citamos a glicosúria e o uso de manitol. No segundo, o túbulo coletor mantém-se impermeável à água, evitando sua reabsorção pela medula renal hipertônica. O mecanismo pode ser a deficiência de ADH (DI central) ou a resistência tubular ao ADH (DI nefrogênico), e em qualquer um desses cenários teremos uma urina hipoosmolar ("diurese aquosa''). Tanto o DI central quanto o nefrogênico podem ser hereditários ou adquiridos.

Tanto a hipercalcemia quanto a hipocalemia são as causas comuns de DI nefrogênico adquirido. O excesso de cálcio, o a deficiência de potássio, modifica o funcionamento bioquímico do ramo ascendente espesso da alça de Henle (responsável pelo mecanismo de contracorrente que produz a hiperosmolaridade medular renal) e também das células principais do túbulo coletor (responsáveis pela reabsorção de água livre em resposta ao ADH através da expressão de aquaporinas na membrana luminal). O resultado final é uma incapacidade de concentrar a urina, isto é, poliúria aquosa (urina hipo-osmolar) e DI nefrogênico.

2) AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA:

sempre há hiperosmolaridade plasmática (> 295 mOsm/L). A resposta renal esperada é o aumento na secreção de ADH pela neuro-hipófise, promovendo a eliminação do menor volume possível de urina hiperconcentrada. Assim:

- Diurese < 500ml/dia + osm urinária > 600-800 mOsm/L: perda extra renal de água livre.

- **Diurese preservada** (> 500 ml/dia) **ou aumentada** (> 3000 ml/dia = poliúria) → definição pela osmolaridade urinária: **Osm urinária < 300 mOsm/L**)= *diabetes insipidus*. **Osm urinária > 600 mOsm/L** = diurese osmótica. **Osm urinária 300-600 mOsm/L**: *diabetes insipidus* ou diurese osmótica → medir o montante total de solutos urinários (> *15 mOsm/kg de água corporal/dia ou* **> 750-1000/mOsm/dia** = diurese osmótica).

*Para diferenciar os subtipos de *diabetes insipidus*: **teste de administração de desmopressina (DDAVP) + dosagem de ADH**. O teste de restrição hídrica é contraindicado na presença de hipernatremia, pelo risco de agravar agudamente o distúrbio (esse teste, porém, continua sendo usado na investigação diagnóstica de poliúria, desde que o paciente não esteja hipernatrêmico). No teste de desmopressina o paciente recebe DDAVP intranasal (10 mcg) ou intravenoso/subcutâneo (2-4 mcg), medindo-se a osmolaridade urinária a cada 30 minutos ao longo de duas horas. No DI nefrogênico o aumento da osmolaridade urinária é < 50% do basal, e o ADH circulante está normal ou aumentado. No DI central, o aumento da osmolaridade urinária é > 50% do basal, e o ADH circulante está reduzido ou ausente.

Obs: alguns pacientes apresentam resposta "parcial" à desmopressina, podendo aumentar a osmolaridade urinária > 50% do basal, porém, em valores absolutos ela não atinge 800 mOsm/L (ex: o paciente partiu de uma osmolaridade urinária muito baixa, de modo que um aumento de 50% não chega a ser significativo, situação que pode representar uma resistência parcial do túbulo coletor ao ADH). Nestes casos, a dosagem dos níveis séricos de ADH esclarecerá se estamos diante de um DI central (ADH ausente ou baixo) ou nefrogênico (ADH normal ou aumentado).

3) TRATAMENTO:

3.1 - CORREÇÃO/CONTROLE DA CAUSA: diarreia, hiperglicemia, manitol, hipercalcemia, etc. Sempre corrigir.

3. 2 - REPOSIÇÃO DO DÉFICIT DE ÁGUA LIVRE:

$$[(Na - 140)/140] \times ACT^{*}$$

(*) ACT (Águar Corporal Total) = 0,5 x peso em mulheres e 0,6 x peso em homens

*Esse montante **deve ser reposto ao longo de 48-72 horas**, permitindo uma **redução do sódio sérico < 10 mEq/L/dia.**

3.3 - REPOSIÇÃO DAS PERDAS EM ANDAMENTO: feita com base no cálculo do clearance de água livre.

$$Cl_{H2O} = V \times (1 - U_{Na} + U_K/P_{Na})$$

V = volume urinário U_K = potássio urinário
U_{Na} = sódio urinário P_{Na} = sódio plasmático

3.4 - REPOSIÇÃO DAS PERDAS INSENSÍVEIS: em adultos, essas perdas **giram em torno de 10ml/kg/dia**, podendo ser maiores no paciente febril e menores no paciente em ventilação mecânica.

TOTAL DE ÁGUA A SER MINISTRADO = PERDAS EM ANDAMENTO + PERDAS INSENSÍVEIS + REPOSIÇÃO DO DÉFICIT ESTIMADO DE ÁGUA LIVRE.

Obs: exceção à regra da taxa de correção do sódio sérico em no máximo 10mEq/L/dia: hipernatremia aguda (<48h) por administração de carga excessiva de sódio. Nestes pacientes não há risco de edema cerebral com a rápida normalização da natremia, podendo reduzi-la a uma taxa de 1mEq/L/h até sua normalização.

- Como dar água livre? O ideal é dar **água potável** por via oral ou tubo gastrointestinal (CNG, CNE, GTT). Outra forma - que pode ser feita isoladamente ou em conjunto com a via oral para compor o montante total calculado - é ministrar **SG 5%** pela via intravenosa, lembrando que neste caso é preciso monitorar a glicemia do paciente. Para todos os fins práticos o soro glicosado é equivalente à água livre (água desprovida de eletrólitos). Logo após a infusão venosa a glicose é captada pelas células por efeito da insulina, "sobrando" apenas a água livre. Não poderíamos ministrar água livre (ex: água destilada) diretamente na veia do paciente, pois tal conduta resultaria num súbito desequilíbrio osmótico local, que causaria hemólise

- Se houver indícios de hipovolemia: repor sódio. Isso é feito através de soluções salinas hipotônicas (NaCl 0,45% ou NaCl 0,225% - "salina a meio" ou "salina a um quarto"). Tais soluções podem vir prontas ou ser preparadas ministrando-se NaCl 0,9% (soro fisiológico) com SG 5% ou Água Bidestilada (ABD). Para preparar a "salina a meio" mistura-se partes iguais SF e SG 5% ou ABD, isto é, na proporção 1:1. Para preparar a "salina a um quarto" mistura-se SF e SG 5% ou ABD na proporção 1:3.

- Se hipernatremia muito grave (sódio sérico> 160 mEq/L) ou franca hipotensão arterial: pod iniciar a reposição com SF (**NaCl 0,9**). Numa hipernatremia muito grave, o SF é relativamente hipotônico em relação ao plasma do paciente, fornecendo água livre. Como em geral na hipernatremia grave o paciente costuma perder sódio e água (lembrando que ele perde mais água do que sódio), o SF ajuda a resolver os dois problemas, isto é, a perda de sódio e a perda de água. Na presença de franca hipotensão arterial, a prioridade é restaurar o VCE, o que é feito de forma mais adequada com reposição de SF. Diga-se de passagem, em geral a hipotensão arterial está presente nos quadros de hipernatremia muito grave, situação que, como acabamos de ver, pode ser inicialmente abordada com a reposição de SF.

3.5 - CONDUTAS ADICIONAIS (APÓS NORMALIZAR A NATREMIA)

- **DI central: reposição do DDAVP** (desmopressina, um análogo sintético do ADH) via oral, intranasal ou intravenosa.

- **DI nefrogênico: diuréticos tiazídicos** (paradoxalmente), **AINES**. *Como os tiazídicos reduzem a perda de água livre na urina?* Fisiologicamente, a urina chega ao início do túbulo coletor bastante hipoosmolar em relação ao plasma normal (osmolaridade do fluido tubular em torno de 100 mOsm/L). no paciente hipernatrêmico sem DI, haveria retenção de água livre ao longo de todo o TC por efeito de ADH nas células principais, hiperconcentrando a urina e reduzindo seu volume.Como no DI nefrogênico isso não acontece, a urina acaba sendo eliminada em grande quantidade e com baixa osmolaridade. Ora, os tiazídicos bloqueiam a reabsorção de NaCl no túbulo contorcido distal, segmento do néfron imediatamente anterior ao TC. Assim, no usuário de tiazídicos o fluído tubular chega ao TC com uma osmolaridade bem mais alta (isto é, maior quantidade de sódio em relação á água). A osmolaridade do fluido tubular não se modifica ao longo do TC na presença de DI nefrogênico, mas tudo bem! Ao aumentar a excreção urinária de solutos, os tiazídicos garantem que os rins realizem essa parte do seu trabalho (eliminar a quantidade obrigatória diária de solutos) num menor volume de urina, o que significa que menos água acaba sendo perdida para se conseguir manter o balanço corporal de sódio equilibrado. Os AINE também podem ajudar no tratamento do DI nefrogênico, pois inibem a síntese intrarrenal de prostaglandinas, e as prostaglandinas diminuem a reabsorção tubular de água livre no néfron distal. No entanto, não se recomenda usar AINE em longo prazo, devido ao risco de gasro e nefrotoxicidade associado a essas drogas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2. DISTÚRBIOS DO POTÁSSIO

POTÁSSIO → ÍON INTRACELULAR. VALOR NORMAL: 3,5 - 5,5

- MIÓCITO → CÉLULA QUE MAIS SOFRE COM A VARIAÇÃO DE POTÁSSIO (VALE PARA CORAÇÃO, MÚSCULO ESQUELÉTICO E LISO INTESTINAL). Estudar distúrbios do potássio é muito mais fácil do que sódio! É um íon intracelular, 98% do potássio está dentro da célula, e a principal célula que é o reservatório de potássio no nosso corpo e que mais sofre com as variações é o miócito! Musculatura! O paciente com hipercalemia não costuma ter muita clínica, em geral é assintomático. Só que quanto atinge um certo nível, o coração sofre, o músculo sofre e ocorrem alterações eletrocardiográficas. Na hipocalemia o paciente tem aqueles achados musculares como parestesia, formigamento, fraqueza muscular, até íleo paralítico o cara pode ter, mas o coração também pode ser afetado.

- O HORMÔNIO DO POTÁSSIO É A ALDOSTERONA. Se você for ler qualquer livro que fale do assunto, verá páginas e páginas de sobre as inúmeras causas, mas existe um macete! Qual é o hormônio do potássio? O do sódio é o ADH, o do potássio é a ALDOSTERONA. O que faz aldosterona na zona cortical do tubo coletor? Reabsorve sódio, ora em troca de potássio e ora em troca de hidrogênio.

2.1. HIPOCALEMIA

1) CAUSAS

→ ALCALOSE (CAUSA E CONSEQUÊNCIA), HAS RENOVASCULAR, FUROSEMIDA/TIAZÍDICOS. É só inverter o raciocínio da hipercalemia. Se eu tenho um paciente em alcalose, eu tenho pouco hidrogênio. Quando entrar o sódio, a tendência é jogar fora o potássio. Eu não tenho H+ para jogar fora, eu tenho só potássio. A alcalose causa hipocalemia! E a hipocalemia também causa alcalose: se tem pouco potássio, não importa a doença, quem vai sair para entrar o sódio é o H+, o paciente entra em alcalose. **Hipocalemia é causa ou consequência da alcalose metabólica!** Hipertensão renovascular. O motivo dessa hipertensão é o funcionamento exacerbado do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Tumor na suprarrenal produtor de aldosterona, por exemplo... Muita aldosterona → muito sódio entra e muito potássio sai → hipocalemia. Muito hidrogênio também vai embora → alcalose também. Paciente com hipertensão e potássio baixo, qual é o motivo desse potássio baixo? Qual é o motivo da hipertensão?! Usa tiazídico? Não! A hipertensão é renovascular, por isso o potássio tá baixo. Furosemida e tiazídicos são medicamentos que espoliam potássio, causas de hipocalemia. Muito sódio sai, levando muita água junto! Só que mais muito sódio na luz tubular também é reabsorvido, e essa reabsorção é em troca de potássio e hidrogênio. São diuréticos que, diferente da espironolactona, que poupa o potássio, espoliam, jogam fora o potássio!

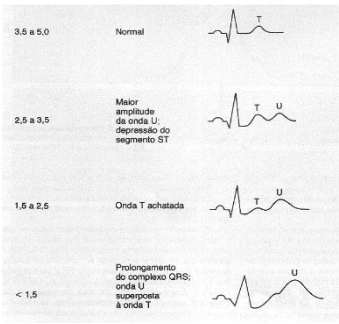
Outro efeito menos compreendido da hipocalemia é a ***retenção renal de NaCl***, que contribui para o surgimento/agravamento de hipertensão arterial sistêmica. Num hipertenso em uso de diuréticos, a ocorrência de hipoK pode paradoxalmente descontrolar a pressão arterial, aumentando o risco de eventos cardiovasculares hipertensivos, como IC e AVC. A normalização da calemia reverte essa tendência.

Existe também a **PSEUDO-HIPOCALEMIA.** No sangue com hiperleucocitose (geralmente associada à leucemia) as células hiperproliferativas dentro do tubo de ensaio captam potássio para o seu citoplasma, reduzindo sua concentração sérica.

CAUSAS DE HIPOCALEMIA E SEUS MECANISMOS
Insulina; beta-2-adrenérgicos; hormônio tireoidiano; alcalose metabólica
Todos estimulam a bomba Na/K ATPase fazendo o potássio entrar nas células. Inclui-se aqui a síndrome de realimentação em pacientes desnutridos: a súbita carga de carboidratos hiperestimula a secreção de insulina endógena num paciente que já estava com déficit corporal de potássio; TCE grave, IAM e abstinência alcoólica são causas de hipersecreção endógena de catecolaminas e podem causar hipocalemia. Estimulantes do receptor beta-2 (broncodilatadores, tocolíticos, efedrina e pseudoefedrina) ou inibidores da degradação de AMPc intracelular (teofilina, excesso de cafeína), também podem causar hipocalemia.
Intoxicação por bário
Inibe canais de "vazamento" de potássio intracelular, que fica sequestrado dentro das células.
Paralisia peridódica hipocalêmica da tireotoxicose
Paralisia muscular e hipocalemia grave geralmente entre 1-6h da manhã. Há predisposição genética por alterações em canais de potássio sensíveis à tiroxina (asiáticos, hispânicos). O potássio fica "preso" dentro das células por efeito do hormônio tireoidiano e por hiperestimulação adrenérgica. Tratamento: propranolol em altas doses, aliado ao controle da tireotoxicose.
Paralisia periódica hipocalêmica familiar
Mutações genéticas ativam os mesmos mecanismos descritos na paralisia periódica hipocalêmica da tireotoxicose, só que na ausência de tireotoxicose.
Vômitos repetitivos
O suco gástrico contém pouco potássio, porém, ocorre espoliação urinária devido ao surgimento de alcalose (e consequente bicarbonatúria, aumentando a eletronegatividade do fluido tubular distal "puxando" o potássio para a urina), além de hipovolemia/hiperaldosteronismo secundário ("quem vomita perde muito potássio pela urina").
Diarreia; ileostomia;adenoma viloso do cólon; vipoma; DII; síndrome de Ogilvie
Aumento da perda de potássio nas fezes. Em geral, tais doenças se associam a uma hiperexpressão do canal BK nos enterócitos, o que acentua ainda mais a perda intestinal de potássio com aumento do fluxo intestinal.
Diuréticos de alça e tiazídicos
Qualquer droga que aumente o aporte de sódio e o fluxo de líquido no TC aumenta a secreção de potássio, principalmente se houver espoliação de volume e consequente hiperaldosteronismo secundário. Curiosamente, os diuréticos de alça causam menos hipocalemia do que os tiazídicos! O motivo é que eles promovem hipercalciúria (enquanto os tiazídicos reduzem a calciúria). O cálcio inibe o ENaC, atenuando a secreção distal de potássio.
Drogas excretadas na urina como ânions não reabsorvíveis
Metabólitos aniônicos de ATB relacionados à penicilina (ex: oxacilina, ticarcilina) aumentam a eletronegatividade do fluido tubular distal, bem como seu fluxo, aumentando a secreção de potássio. A intoxicação "cola de sapateiro" (tolueno) aumenta a excreção urinária de hipurato, um ânion não reabsorvido que produz o mesmo efeito.
Aminoglicosídeos, anfotericina B, entre outras drogas
Ou aumentam o aporte de sódio ao TC por afetarem sua reabsorção no túbulo proximal (aminoglicosídeos) ou aumentam a permeabilidade das células do TC, permitindo o "vazamento" de potássio (anfotericina B).
Hiperaldosteronismo primário ou secundário
Aumenta a reabsorção distal de sódio em troca da secreção de potássio (HAS + hipocalemia + alcalose metabólica). Principais exemplos: adenoma produtor de aldosterona (hiperaldo primário), estenose de artéria renal (hiperaldo secundário).
Hiperaldoseronismo familiar (HF)
Mutações genéticas produzem secreção excessiva de aldosterona pela suprarrenal. Forma mais comum: HF tipo 1, onde o gene da aldosterona é transcrito em resposta ao ACTH. Se o ACTH for suprimido por corticoide exógeno o quadro melhora ("hiperaldosteronismo remediável por glicocorticoide").
Síndrome de Cushing; intoxicação por alcaçuz; síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide (SAME)
Cortisol pode estimular o receptor de mineralocorticoide no TC, mas isso não acontece porque a 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase-2 degrada o cortisol nas células tubulares. No excesso de cortisol a enzima "satura", permitindo ao cortisol exercer efeito mineralocorticoide local. O alcaçuz é rico em glicirrizina, que inibe a 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase-2. Na SAME, mutações genéticas inativam a 11-beta hidroxiesteroide desidrogenase-2 (renina e aldosterona baixas, com HAS + hipocalemia + alcalose metabólica).
ATR tipo 1 (distal)
Defeitos na H+-ATPase nas células intercaladas do TC produzem acidose metabólica hiperclorêmica hipocalêmica ("menos H+ secretado no néfron distal, mais potássio é secretado em seu lugar").
Síndrome de Liddle
Mutações genéticas tomam o ENaC ativo independentemente da aldosterona (HAS + hipocalemia refratária à espironolactona, mas com resposta ao amiloride).
Síndromes de Bartter e Gitelman
Bartter = disfunção genética do ramo ascendente espesso da alça de Henle (lembra intoxicação por furosemida); Gitelman = disfunção genética do TCD (lembra intoxicação por tiazídico). Em ambas há maior aporte de sódio ao TC e, consequentemente, hipocalemia.

2) CLÍNICA: GERALMENTE OS PACIENTES SÃO MAIS SINTOMÁTICOS → PARESTESIAS, FADIGA, FRAQUEZA MUSCULARES, ÍLEO PARALÍTICO, FRAQUEZA DE DIAFRAGMA (casos mais graves).

3) ECG:



(1) **ONDA T ACHATADA** (1ª alteração)

(2) **ONDA U PROEMINENTE** (é normal ter, mas quando ultrapassa a onda T vira patológica)

(3) **ONDA P APICULADA** (última alteração)

(4) **DEPRSESÃO SO SEGMENTO ST**

(5) **ALARGAMENTO DE QT**

As alterações do ECG surgem quando $K^+ < 3,0$!

4) INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA: a hipocalemia é normalmente acompanhada de **ALCALOSE METABÓLICA. NOS CASOS DE ACIDOSE METABÓLICA COM ANION GAP NORMAL, HÁ DUAS POSSIBLIDADES: (1) ACIDOSE TUBULAR RENAL; (2) PERDA DIGESTIVA DE BICARBONATO.** Para diferenciar entre causa renal ou intestinal nesses casos = cálculo do **ÂNION GAP URINÁRIO (AGU). AGU POSITIVO = CAUSA RENAL. AGU NEGATIVO = CAUSA INTESTINAL.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Na maioria das vezes a hipocalemia é relativamente aguda e possui causas óbvias. O problema é quando a causa da hipocalemia – normalmente crônica - é obscura, situação em que se usa um algoritmo investigativo complexo.

PRIMEIRO PASSO: AVALIAÇÃO DA EXCREÇÃO URINÁRIA DE K^+: 1) URINA DE 24H; 2) SPOT URINÁRIO COM RELAÇÃO DE K^+/CR. PONTO DE CORTE: 15 MEQ (15 mEq/dia ou 15 mEq/g de creatina, para urina de 24h ou *spot* urinário, respectivamente). Uma excreção urinária de K^+ > 15 mEq/dia (ou > 15 mEq/g) indica perda renal de K^+ , enquanto uma excreção K^+ < 15 mEq/dia (ou < 15 mEq/g) indica perda extra renal ou "renal remota" de K^+.

- > 15 MEQ = PERDA EXTRA RENAL DE K^+ → AVALIAR STATUS ACIDOBÁSICO.

1. ACIDOSE METABÓLICA = PERDA INTESTINAL;

2. ALCALOSE METABÓLICA = VÔMITOS REMOTOS E/OU USO REMOTO DE DIURÉTICOS;

3. GASOMETRIAL NORMAL + SUDORESE PROFUSA (PERDA DE K^+ PELO SUOR).

- < 15 MEQ = PERDA RENAL DE K^+: CALCULAR GTTK. Essa perda renal pode ser por **secreção ativa de K^+** ou por **aumento do fluxo tubular distal** (onde o K^+ é "arrastado" no TC, sem secreção ativa). A ferramenta que auxilia na diferenciação de um mecanismo do outro é o **Gradiente Transtubular de K^+ (GTTK)**.

- **GTTK <3 = AUMENTO DO FLUXO TUBULAR -** DIURESES OSMÓTICAS (POLIÚRIA POR HIPERGLICOSÚRIA, USO DE MANITOL).

- **GTTK > 3 = HIPERSECREÇÃO TUBULAR DE K^+→ AVALIAR A PRESSÃO ARTERIAL.**

 # PRESENÇA DE HAS:

1) INVESTIGAR HIPERALDOSTERONISMO: NÍVEIS SÉRICOS DE ALDOSTERONA. Se aumentados → relação aldosterona/ARP (atividade de renina plasmática). Valores > 50 (ARP presumida) sugerem *hiperaldosteronismo primário* (ex.: tumor ou hiperplasia adrenal) e valores < 30 (com ARP aumentada) sugerem *hiperaldosteronismo secundário* (ex.: estenose de artéria renal).

2) SE NÍVEIS SÉRICOS DE ALDOSTERONA REDUZIDOS, PESQUISAR HIPERCORTISOLISMO (cortisol na urina de 224h, cortisol salivar noturno, teste de supressão com dexametasona - em geral são feitos pelo menos dois testes diferentes para confirmar com certeza a existência de hipercortisolismo). Se for confirmado o hipercortisolismo a causa da hipoK é a ***síndrome de Cushing*.**

3) SE NÃO HOUVER HIPERCORTISOLISMO: três possibilidades - **1. *Síndrome de Lissie*,** por mutações que ativam o ENaC independentemente da presença de aldosterona; **2. *Síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide* (SAME),** por mutações que inativam a enzima 11-beta hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 no TC; 3**. *Intoxicação por glicirrizina* (**um inibidor natural da 11-beta hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2, isto é, uma forma "adquirida" de SAME). Se a anamnese afastar consumo excessivo de alcaçuz, a principal fonte de glicirrizina (aromatizantes em alimentos industrializados), a diferenciação entre Liddie e SAME pode ser feita de duas formas: 1. *Teste terapêutico*, pois a síndrome de Liddie responde ao amilaroide (inibidor do ENaC) mas não à espironolactona (inibidor do receptor de aldosterona), enuanto na SAME há resposta à espironolactona; 2. *Pesquisa de mutações genéticas* especificamente associadas a cada uma dessas entidades.

 # AUSÊNCIA DE HAS: AVALIAR O **STATUS ACIDOBÁSICO.**

→ ACIDOSE METABÓLICA + ÂNION-*GAP* NORMAL: cálculo do AGU. AGU positivo = acidose tubular renal hipocalêmica, que pode ser do tipo 1 (distal) ou do tipo 2 (proximal). Nestas entidades espera-se perda de K^+ por hipersecreção urinária (GTTK aumentado). Os túbulos não conseguem eliminar H^+, logo, mais K^+ acaba sendo secretado em seu lugar.

→ ALCALOSE METABÓLICA: dosagem do Cl^- urinário.

> Cl^- urinário reduzido (< 10 mEq/L): autoindução de vômitos (ex.: bulimia). O suco gástrico é composto por HCL (ácido clorídrico). O paciente que vomita muito perde H^+ e Cl^- no vômito, além de K^+ na urina ("quem vomita muito perde K^+ na urina" pois com menos H para ser secretado em troca da reabsorção de Na^+ no TC o K^+ acaba sendo secretado em seu lugar).

> Cl^- urinário aumentado (> 20 mEq/L): avaliar calciúria (relação Ca^{2+}/Cr).

- RELAÇÃO CA^{2+}/CR. > 0,20 = HIPERCALCIÚRIA: disfunção do ramo ascendente espresso da alça de Henle (intoxicação por diurético de alça ou síndrome de Bartter).

- RELAÇÃO CA^{2+}/CR < 0,15 = HIPOCALCIÚRIA: disfunção do túbulo contorcido distal (intoxicação por diurético tiazídico ou síndrome de Gitelman). Para confirmar intoxicações por diuréticos, pode-se dosar os diuréticos na urina. Para confirmar as referidas síndromes hereditárias, pode-se solicitar testes genéticos específicos.

PEGADINHA CLÁSSICA: mulher jovem com hipocalemia cronica inexplicada + alcalose metabólica + ausencia de HAS. Pode ser bullimia nervosa ou abuso de diuréticos (anorexia, visando perda de peso). Quem faz a diferença é o cl urinário, que estará reduzido na bulimia e aumentado no uso de diuréticos.

5) TRATAMENTO:

- POTÁSSIO > 3: XAROPE KCL 6% VO 50ML/DIA (15ML 3-4X/DIA).

O paciente tem uma boa absorção de potássio com esse xarope. A via oral é a principal via de reposição de potássio no pós-operatório, não é a venosa! Se o potássio estiver acima de 3, a melhor via é a oral, porque, em geral, acima de 3 não temos alteração eletrocardiográfica. Se eu tenho um xarope de KCl a 6%, isso significa que eu tenho 6g de KCl em 100ml de xarope. A dose é de 3g/dia. Então, eu tenho que fornecer 50ml de xarope pro paciente, divido em 3 tomadas. 3x de 15ml está ótimo! Se não melhorar, pode fazer 4x. Algo em torno de 50ml de xarope KCl VO por dia costuma resolver.

Em nosso meio, o potássio oral costuma ser dado na forma de xarope de Kcl a 6%. Há cerca de 8mEq de potássio (ou 0,6g de KCl) em cada 10ml de xarope. Também existem os comprimidos de "Slow-K", formulações de KCl com liberação lenta. Cada drágea contém 8mEq de potássio (ou 0,6g de KCl). O paciente ainda pode ingerir diretamente a ampola de KCl a 10%. Intolerância gástrica é comum, pois a ampola é pouco palatável.

- SE POTÁSSIO < 3 OU ALTERAÇÕES NO ECG: KCL 10% IV → SALINA 0,45% (480ML) + KCL 10% (20ML) → 500ML/HORA. NÃO INFUNDIR RAPIDAMENTE (RISCO DE HIPERCALEMIA TRANSITÓRIA) E NÃO UTILIZAR SORO GLICOSADO. Se o potássio estiver abaixo de 3, ou o paciente tem alteração no eletro, é potássio na veia! E atenção! Se infundir rápido demais, pode causar uma hipercalemia transitória, com repercussão eletrocardiográfica e morte do paciente. Jamais fazer reposição de KCl com soro glicosado a 5%, porque a glicose estimula a liberação de insulina, que joga o potássio para dentro da célula. Soro glicosado com KCl não faz sentido fazer, especialmente se o paciente tem hipocalemia, é risco de óbito também.

KCL 10% IV → 1 GRAMA DE KCL = 13 MEQ → 1 AMPOLA DE 10ML= 1 GRAMA (OU 13 MEQ) DE KCL.

VELOCIDADE DE INFUSÃO: 20-40 MEQ/HORA. PERIFÉRICAS: ATÉ 20 MEQ; PROFUNDAS: ATÉ 40-60 MEQ. A formulação de KCl mais usada pela via intravenosa é a ampola de KCl a 10%. Cada ampola contém 10ml, o que dá 1g de KCl. Em cada grama de KCl existe 13mEq de potássio. I

→ REPOR DUAS AMPOLAS DE 10ML DE KCL = 26MEQ/HORA. E como fica a velocidade de infusão de potássio? Em veia periférica fazemos até 20 mEq/hora e em veia profunda é permitido até 40 mEq/hora. Então poderemos infundir de 20 á 40 mEq por hora. Se cada ampola de potássio tem 13 mEq, poderemos infundir 2 ampolas por hora (26mEq).

Então: SALINA 0,45% (480ML) + KCL 10% (20ML) → 500ML/HORA. Idealmente, as ampolas de KCl a 10% devem ser acrescentadas à salina 0,45%. Acrecentar o KCl diretamente no SF0,9% produz uma solução hiperosmolar, o que pode causar hipernatremia se um grande volume for infundido. No entanto, com os esquemas de reposição venosa de potássio atualmente preconizados (soluções hiperconcentradas em potássio, que permitem a infusão de pequenos volumes) o risco de hipernatremia é baixo e por isso o SF0,9% também pode ser escolhido. Para montar a salina a 0,45%, despreza 20ml (porque você vai ter duas ampolas de 10ml KCl e o frasco é de 500ml). Seria um frasco de 500ml com 2 ampolas (26meq) dentro para correr em bomba infusora em 1 hora.

Obs: estudos recentes mostraram que, na realidade, o risco de flebite "cáustica" por concentrações elevadas de K^+ nas soluções intravenosas não é tão significativo quanto se imaginava, principalmente quando tais soluções são ministradas por curtos períodos! Existem evidências de que a utilização de soluções com **200 mEq/L de K^+** é segura e efetiva, garantindo aumentos da calemia sem que um grande volume de soro precise ser infundido! Estas soluções mais concentradas de K^+ podem ser dadas tanto por veia central quanto por veia periférica, desde que, é claro, o paciente esteja sob monitorização cardíaca contínua e a taxa de infusão não ultrapasse 100 ml/h (20 mEq/h). De fato, a maioria dos paciente não desenvolve flebite aguda por causa disso, mesmo quando uma veia periférica é utilizada.

ESQUEMAS DE REPOSIÇÃO:

> HIPOCALEMIA LEVE/MODERADA (K^+ ENTRE 3,0-3,5 MEQ/L): REPOSIÇÃO POR **VIA ORAL 40-80 MEQ/DIA.** Exemplo: Xarope de KCL a 6% na dose de 15-30 ml, 3 vezes ao dia, ou KCL a 10% via oral 10-20 ml, 3 vezes ao dia. Podem ser acrescentados à dieta do paciente. Na intolerância gastrointestinal está indicada a reposição intravenosa.

> HIPOCALEMIA GRAVE (K^+ < 3,0 MEQ/L): REPOSIÇÃO INTRAVENOSA 10-20 mEq/h, até o potássio sérico chegar próximo a 3 mEq/L. Na presença de **manifestações clínicas extremamente graves** (ex.: fraqueza diafragmática causando insuficiência respiratória aguda), um **acesso profundo deve ser obtido e o potássio reposto na velocidade máxima (40 mEq/L),** com monitoração cardíaca contínua.

Obs: o sítio femoral é preferível em relação aos sítios jugular ou subclávio para instalação do acesso venoso profundo nestes casos: há menor risco de arritmias cardíacas devido à maior distância entre o local de infusão da solução hiperconcentrada em potássio e o coração.

Exemplo prático: paciente apresenta com onda U no ECG + fraqueza muscular generalizada + potássio sérico = 2 mEq/L. A reposição venosa está indicada! Como fazer?

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Conforme já falado, a tendência atual é que uma solução hiperconcentrada em K+ seja utilizada, de modo a garantir uma rápida elevação de calemia sem que um grande volume de soro precise ser ministrado. Assim, um esquema conveniente consiste na prescrição de uma solução com cerca de 200 mEq/L de K+ , em bomba infusora, a uma taxa ue forneça entre 10-20 mEq/h. Podemos prescrever então: **1.** 210ml de salina 0,45% (ou SF0,9%) + 40ml de KCl a 10%, IV, em 4 horas, ou **2.**: 170ml de salina 0,45% (ou SF0,9%) + 30ml de KCl a 10%, IV, em 2h. No primeiro exemplo a solução tem 208 mEq/L de K+ (taxa = 13 mEq/h), e no segundo exemplo ela tem 195 mEq/L de K+ (taxa = 19,5 mEq/h). A mesma dose pode ser repetida caso a calemia não atinja o "alvo" desejado após a etapa inicial. Uma vez a calemia atingindo 3,0 mEq/L, a reposição de manutenção será **40-80 mEq /dia**, por via oral, tal como descrito anteriormente no tratamento da hipocalemia leve.

Vale lembrar que, além do *déficit* a ser reposto, devemos também tentar controlar as **perdas atuais.** Por exemplo: quando existe um componente de perda renal de K+, podemos introduzir diuréticos "poupadores de K+" após o término da reposição, como amilorida ou espironolactona (esta última sendo preferencial nos casos associados ao hiperaldosteronismo).

Tanto na abordagem da hipocalemia leve quanto da grave, se após 72h não houver melhora com a reposição: suspeitar de depleção de magnésio associada. Confirmada esta hipótese, indica-se a reposição de **sulfato de magnésio 2-3 g/dia**. Cuidado com as ampolas: Existe a 10% (1 g/10 ml) e a 50% (1 g/2 ml). Por via oral, o sulfato de magnésio é feito na dose de 720 mg/dia, dividido em 3 tomadas.

RESUMÃO

Causas:
- "Guarda muito": insulina, adrenalina, alcalemia (potássio vai para dentro da célula em troca do hidrogênio como compensação)
- "Perde muito": vômitos, poliúria, hiperaldosteronismo, ATR...

Obs: o paciente que vomita perde potássio, mas é pela URINA! O suco gástrico possui pouco potássio! A pessoa que vomita perde ácido clorídrico! Surge alcalose... Como compensação do rim, ocorre eliminação de potássio pela urina!

Alterações no ECG:
- **ONDA T ACHADADA** > **ONDA U** > onda P apiculada, aumento de QT
- Pode haver alargamento de QRS

Abordagem:
- Via de escolha: ORAL
- Se intolerância TGI, potássio < 3 ou ECG alterado: INTRAVENOSO

Como? "Regra do 20-300-40"
- Velocidade: 20mEq/hora (veias periféricas)
- Reposição de 300mEq para cada perda de 1mEq/litro
- Concentração: 40mEq/litro
- 1g KCl tem 13mEq. Fazer 2 AMPOLAS DE KCL 10% ou 1 AMPOLA DE KCL 19,1%/soro 500ml (idealmente NaCl 0,45%. Evitar SG)
- Se **HIPOCALEMIA REFRATÁRIA = PENSAR EM HIPOMAGNESEMIA!**

2.2. HIPERCALEMIA

1) CAUSAS: ACIDOSE*, IECA, ESPIRONOLACTONA, INSUFICIÊNCIA RENAL, RABDOMIÓLISE, LISE TUMORAL, TRANSFUSÃO MACIÇA, HIPOALDOSTERONISMO*, INFUSÃO DE SOLUÇÕES HIPERTÔNICAS.

Acidose cursa com hipocalemia ou hipercalemia? Quem tem acidose, tem um excesso de hidrogênio, certo? Quando o sódio for entrar, tem muito mais hidrogênio do que potássio! O sódio só vai ser reabsorvido em troca desse excesso de hidrogênio e o potássio vai acabar ficando preso na corrente sanguínea... Então, em uma acidose eu tenho hipercalemia! Ele não vai conseguir ser eliminado na urina, quem vai ser eliminado é o H+, o paciente está em acidose! É uma clássica causa de hipercalemia! Quer outro exemplo? IECA! Como é que o enalapril causa hipercalemia? Ele inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona! O paciente tem menos aldosterona trabalhando, então menos sódio entra e menos potássio sai! Menos H+ também, verdade! Então um hipoaldosteronismo leva a uma hipercalemia! O que a espironolactona faz? É um diurético POUPADOR DE POTÁSSIO! É um antagonista da aldosterona. Atrapalha a eliminação e potássio. Sódio não entra e potássio não sai!

(*)Curiosamente, este mecanismo de troca H+/K+ só acontece nas acidoses metabólicas com ânion-gap normal, eventualmente na acidose respiratória, mas não nas acidoses metabólicas com AG aumentado (ex: lática, cetoacidose diabética)!

Obs:pseudo-hipoaldosteronismo - se refere a raras desordens hereditárias. No tipo I o mecanismo é a resistência do túbulo coletor aos efeitos da aldosterona devido a mutações genéticas no receptor de mineralocorticoide ou no ENaC nas células principais. Estes pacientes se apresentam com nefropatia perdedora de sal, hipercalemia crônica e hipotensão arterial.

O tipo 2, chamado de síndrome de Gordon, consiste uma hiperativação do canal de NaCl no túbulo contorcido distal (o alvo dos tiazídicos), se comportando como o "inverso" da síndrome de Gitelman: HAS, hipercalemia, acidose metabólica hiperclorêmica e hipercalciúria (com redução da densidade mineral óssea). O tratamento dessa condição é feito com tiazídicos.

A infusão de soluções hipertônicas - como *imunoglobulina humana intravenosa*, por exemplo - pode causar hipocalemia aguda através do chamado *solvent drag*, isto é, o K+ é literalmente "arrastado" para fora da célula junto com a água movida por osmose. O mesmo acontece durante a *hiperglicemia*.

Outro mecanismo possível para a translocação de potássio do intra para o extracelular é a intoxicação por inibidores da bomba Na-K ATPase, como digoxina, alcaloides do oleandro ("flor-de-São-José") e a bufotenina, o veneno do sapo-cururu (Bufo marinus).

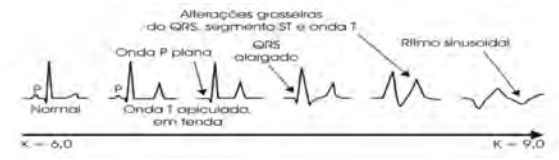
A succinilcolina é um bloqueador neuromuscular despolarizante que atua hiperestimulando o receptor de acetilcolina (AChR) nas placas motoras. A despolariação muscular sustentada leva à saída de potássio das células, o que pode causar hipercalemia aguda grave em certas situações. Isso acontece nas condições asociadas a um aumento na expressão do AChR nas junções neuromusculares, como no paciente grande queimado, doenças neuromusculares, atrofia por desuso, imobilização prolongada e mucosite. A succnilcolina é contraindicada em tais cenários.

Por fim, a **pseudo-hipercalemia** (hipercalemia "espúria") em geral está relacionada ao "vazamento" de K+ citoplasmático a partir de um excesso de elementos celulares no sangue (ex.: trombocitose, leucocitose), durante o tempo em que o mesmo permanece dentro do tubo de ensaio. Outra causa descrita é a contração muscular excessiva (paciente ansioso) do braço onde é realizada a punção venosa. Raramente a pseudo-hipercalemia é causada por um defeito genético em canais de K+ na membrana dos eritrócitos (canal AE1, ou *anion-exchanger - 1*)

2) CLÍNICA: GERALMENTE ASSINTOMÁTICOS.

3) ECG:

(1) **ONDA T APICULADA** (primeira alteração)
(2) **ACHATAMENTO DE ONDA P** (alarga o intervalo PR)
(3) **ALARGAMENTO DO QRS** (última e mais grave alteração)
(4) **REDUÇÃO DO INTERVALO QT**



Raramente, em geral em pacientes críticos, a hipercalemia pode causar um padrão transitório chamado Brugada tipo 1 no ECG. Este é caracterizado por pseudo-BRD + supra de ST convexo em pelo menos duas derivações precordiais. A diferenciação com a síndrome de Brugada genética é percebida pela coexistência de alterações típicas da hipercalemia: ausência de onda P, QRS muito largo e alterações no eixo do QRS.

Outra complicação grave é o comprometimento tipicamente ascendente da força muscular, que pode afetar o funcionamento do diafragma e provocar **insuficiência ventilatória aguda**. Neste caso, diz-se que o paciente apresenta uma paralisia hipercalêmica secundária.

Existe uma doença genética denominada ***paralisia hipercalêmica periódica familiar*** em que o indivíduo desenvolve episódios de paralisia muscular aguda (com risco de insuficiência ventilatória), geralmente desencadeados pela hipercalemia transitória, que pode aparecer no período de repouso logo após esforços físicos vigorosos e/ou após a ingesta de uma grande carga de K+. O defeito no gene *SCN4A*, que codifica na verdade o canal de sódio (que se torna mais propenso a permanecer prolongadamente no estado inativo após uma leve despolarização da membrana celular). Assim, o que acontece nesses casos é o seguinte: os referidos estímulos geram hipercalemia transitória e consequente despolarização da membrana plasmática, inativando o canal de sódio de modo a bloquear a passagem de novos potenciais de ação (paralisia).

Ao contrário da hipocalemia (que aumenta diretamente a amoniagênese tubular renal levando a hipersecreção de H+ e consequente alcalose metabólica), a hipercalemia diminui a capacidade tubular de secretar ácido, podendo causar acidose metabólica hiperclorêmica (AG normal)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

4) INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA: assim como na hipocalemia, história, exame físico e testes laboratoriais básicos são capazes de elucidar a etiologia na maioria dos casos de hipercalemia.A história medicamentosa é particularmente importante, pois uma série de fármacos comumente utilizados na prática pode causar ou acentuar a hipercalemia, principalmente diante de uma perda da função renal (ex.: inibidores do SRAA).Outro ponto que merece especial atenção é a avaliação do *status* volêmico, já que a redução do volume circulante efetivo e consequente IRA pré-renal oligúrica representa um dos principais mecanismos envolvidos na retenção aguda de K+, sendo, inclusive, prontamente revertida com reposição volêmica. Não vamos esquecer que nesses casos a solução de escolha deve ser o *soro fisiológico* (NaCl 0,9%) que diferentemente das soluções cristalóides "balanceadas" (Ringer simples ou Ringer lactato), não contém K+.Se após o exame físico persistirem dúvidas quanto ao *status* volêmico do paciente pode-se recorrer à dosagem do Na+ urinário. Valores reduzidos (< 20 mEq/L) são condizentes com a redução do VCE, prevendo uma boa resposta da calemia à infusão de salina intravenosa. Com os túbulos ávidos por reabsorver Na+, chaga menos Na+ ao néfron distal reduzindo a secreção de K+ que é feita em troca da reabsorção de Na+ neste segmento do néfron.

5) TRATAMENTO:

→ **1ª medida:** SE ECG ALTERADO - **GLUCONATO DE CÁLCIO 10% (1G OU 10ML DA SOLUÇÃO A 10% EM 2-3 MINUTOS) – ESTABILIZADOR DE MEMBRANA.** O efeito começa em 1-3 minutos e dura 30-60 minutos. Caso não haja normalização do ECG após 3 minutos da infusão, ou caso as alterações retornem após 30-60 minutos, deve-se repetir a dose.

No paciente em uso de digoxina, a infusão IV do cálcio potencializa o risco de toxicidade do digital. Nestes casos, a cardioproteção deve ser feita com extremo cuidado, ministrando-se 10ml de gluconato de cálcio a 10% diluído em 100ml de SG 5% lentamente ao longo de 20-30 minutos, a fim de evitar uma hipercalcemia transitória.

- **2ª medida:** reduzir o potássio
  - ✓ "Guardar na célula": **GLICOINSULINOTERAPIA, BETA-2-AGONISTA, NAHCO3** (se acidose)
  - ✓ "Perder pela urina ou pelo TGI": **FUROSEMIDA** (evitar se nefropatia), **SORCAL** (resina de troca)

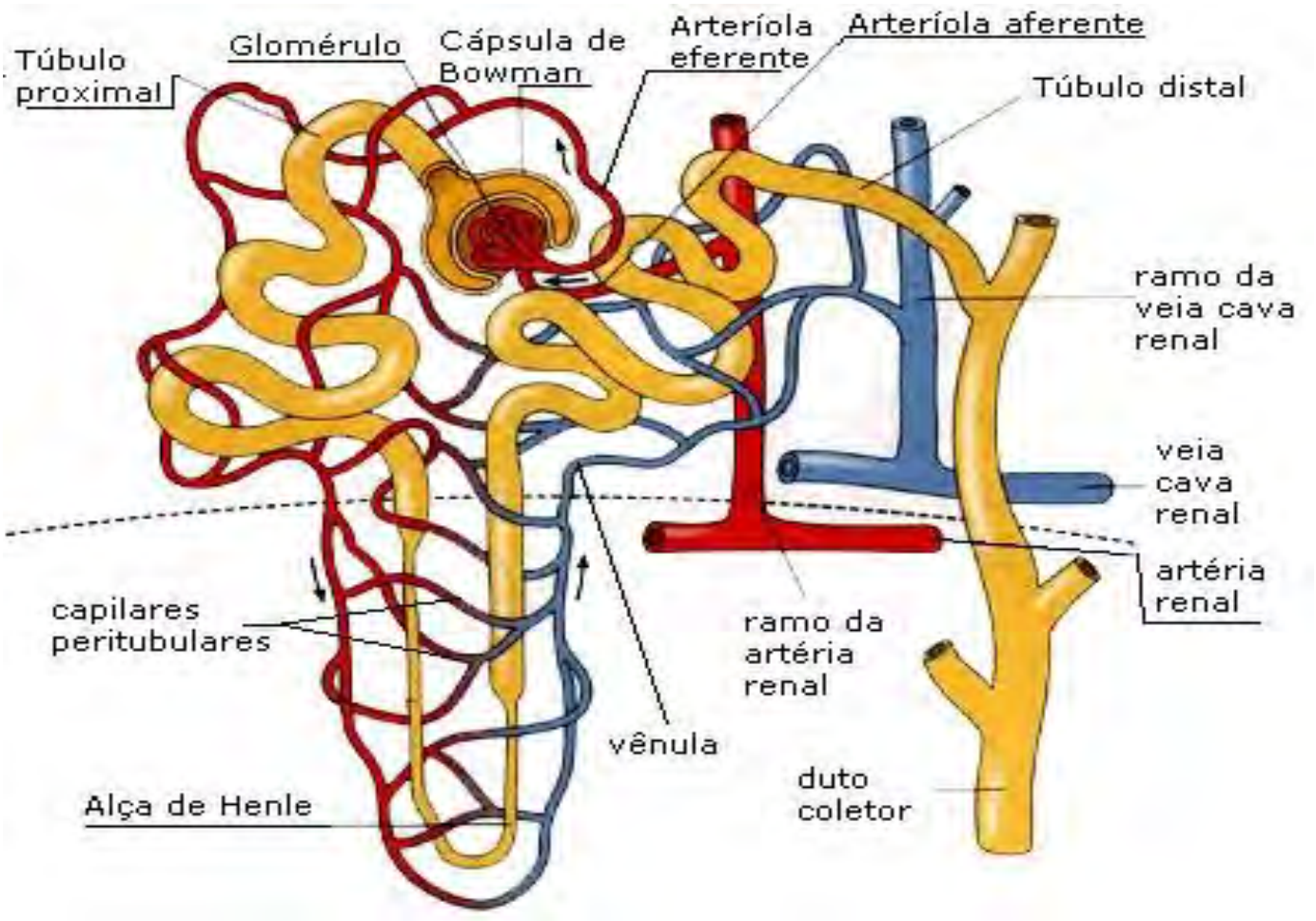
→ **FAZER O K+ ENTRAR NAS CÉLULAS: INSULINA REGULAR INTRAVENOSA**, na dose de 10 UI. O efeito de redução do K+ começa em 10-20 min, atingindo pico em 30-60min, durando de 4-6h. No paciente hiperglicêmico (glicemia ≥ 200-250 mg/dl) a insulina é dada isoladamente. No paciente não hiperglicêmico deve-se ministrá-la junto à glicose, na dose de 25 g (50 ml de glicose hipertônica a 50%). A glicemia capilar precisa ser monitorada no período, e se houver risco de hiperglicemia instala-se uma infusão IV contínua de SG 10% a 50-75 ml/h. Outra medida que faz entrar o K+ nas células é a nebulização com agonistas beta-2-adrenérgicos (10-20 mg de salbutamol em 4 ml de SF, durante 10 min). O efeito começa em 30min, atinge um pico em 90 min e dura de 2-6h. Cerca de 20% dos portadores de DRC avançada não respondem a NBZ com salbutamol, logo, é imprescindível que tal medida seja sempre feita em conjunto com a administração de insulina, de forma complementar (o efeito hipocalemiante é aditivo). O principal efeito colateral do agonista beta-2 é a taquicardia, logo, deve-se ter cautela ao ministrar o tratamento em cardiopatas.

Muita gente pensa que o bicarbonato de sódio IV também deve ser usado de rotina no tratamento agudo da hipercalemia, mas isso não é verdade! O efeito do bicarbonato é demorado, e é preciso ministrá-lo devagar (ao longo de horas) de modo a evitar uma piora paradoxal da hipercalemia devido ao aumento da tonicidade plasmática relacionado à infusão de grandes volumes em bolus da solução rica em sódio... Assim, o bicarbonato só costuma ser associado ao tratamento se houver acidose metabólica. Recomanda-se que a solução seja isotônica ou hipotônica (ex: 150ml de HCO3 diluído em 1 litro de SG 5%). O efeito de redução do potássio é tardio, começando 4-6h após a infusão.

→ **REMOVER O K+ DO CORPO: RESINA INTESTINAL DE TROCA CATIÔNICA, DIURÉTICOS** E/OU **DIÁLISE**. A resina mais usada é o poliestireno sulfonato, que pode ser de sódio ou de cálcio. O mecanismo é a troca de sódio ou cálcio, que são absorvidos pelo tubo digestivo, pelo potássio, que é eliminado nas fezes. Em pacientes hipervolêmicos (ex.: DRC) prefere-se a resina com cálcio, a fim de evitar o aumento do volume de líquido extracelular. A dose é 15-30 g (geralmente diluído em sorbitol a 33%). O efeito é tardio, e pode levar até 24h para começar. A frequência de administração pode ser titulada até de 4 a 6h. O grande efeito colateral da resina de troca é a necrose intestinal, que geralmente acomete o íleo e o cólon, principalmente no paciente com redução da peristalse (ex.: pós operatório ou uso de opióides) ou quando a resina é dada por enema, em vez de via oral.

Novos quelantes intestinais de potássio já estão disponíveis, como o patiromer e o ZS-9, que não apresentam risco de necrose intestinal. O patiromer é um polímero inabsorvível que troca cálcio por potássio e magnésio (pode causar hipomagnesemia). O ZS-9 tem a vantagem de remover o potássio e o H+, sendo útil também no tratamento da acidose metabólica (ex: DRC).

- **Se refratário: DIÁLISE**



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3. DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS

1) CONCEITOS INICIAIS:

- pH = bicarbonato/CO2
- **pH:** 7,35-7,45
- **CO2:** 35-45 = se alterado, problema RESPIRATÓRIO
- **Bicarbonato:** 22-26 = se alterado, problema METABÓLICO
- **BE:** -3 a +3 = diz se o distúrbio é AGUDO ou CRÔNICO

2) ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Pergunta 1: o pH é de acidose ou alcalose?

- < 7,35: ácido
- > 7,45: básico

Pergunta 2: quem justifica? PCO2 ou HCO3?

- PCO2: respiratório (agudo x crônico)
- HCO3: metabólico

Pergunta 3: pode ser distúrbio misto?

- Resposta compensatória inadequada
- pH normal + PCO2 e HCO3 alterados

OBS: PURO/SIMPLES/COMPENSADO = sinônimos!

A resposta compensatória...

NÃO É NECESSÁRIO O PH ESTAR NA FAIXA DE NORMALIDADE PARA DIZERMOS QUE O DISTÚRBIO É COMPENSADO!

- **Acidose metabólica: PCO2 esperada = 1,5 x HCO3 + 8**
- **Alcalose metabólica: PCO2 esperada = HCO3 + 15**
- **Acidose respiratória crônica:** Δbicarbonato = 0,4 x ΔPCO2

DISTÚRBIO	RESPOSTA COMPENSATÓRIA	ESCALA DE VALORES		
		PH	HCO3	PCO2
ACIDOSE METABÓLICA	PCO2 = (1,5 x HCO3) + 8 (± 2) **OU** PCO2 será ↓1,25mmHg por mEq/L ↓ em HCO3 OU PCO2 = HCO3 + 15	Baixo	Baixo	Baixo
ALCALOSE METABÓLICA	PCO2 será ↑ 0,75mmHg por mEq/L ↑em HCO3 **OU** PCO2 será ↑ 6mmHg por 10 mEq/L ↑em HCO3 **OU** PCO2 = HCO3 + 15	Alto	Alto	Alto
ALCALOSE RESPORATÓRIA		Alto	Baixo	Baixo
Aguda	HCO3 será ↓0,2 mEq/L por mmHg ↓ em PCO2			
Crônica	HCO3 será ↓0,4 mEq/L por mmHg ↓ em PCO2			
ACIDOSE RESPIRATÓRIA		Baixo	Alto	Alto
Aguda	HCO3 será ↑0,1 mEq/L por mmHg ↑ em PCO2			
Crônica	HCO3 será ↑0,4 mEq/L por mmHg ↑ em PCO2			

OBSERVAÇÃO IMPORTANTE! O resultado destas fórmulas nos dirá que o distúrbio é compensado se encontrarmos um valor **IGUAL AO QUE ESTÁ NA GASOMETRIA DA QUESTÃO, COM UMA VARIAÇÃO DE ± 2!**

3.1. ACIDOSE METABÓLICA

Causas

"Na = Cl + **↓HCO3** + AG"

Para compensar a queda do bicarbonato...

- Ou aumenta o cloro
- Ou aumenta o AG

AG = Na – (Cl + HCO3)
Normal: 8-12 mEq/litro

CAUSAS DE ACIDOSE METABÓLICA			
GRUPO I – ÂNION GAP ALTO (NORMOCLORÊMICAS)			
Acidose Láctica	Sepse Choque PCR Hipoxemia grave Insuficiência hepática	Isquemia mesentérica HIV Cianeto Intoxicação CO	Crise convulsiva Acidose D-lática Neoplasia maligna Biguanidas
Cetoacidose diabética			
Cetoacidose diabética e de jejum prolongado			
Insuficiência renal (uremia)			
Intoxicações (salicilatos, metanol, etilenoglicol)			
Rabdomiólise			
GRUPO II – ÂNION GAP NORMAL (HIPERCLORÊMICAS)			
- Diarreia - Fístula biliar, entérica ou pancreática - Ureterossigmoidostomia - Acetazolamida - Diuréticos poupadores de potássio - Nutrição parenteral total		- Insuficiência renal crônica - Insuficiência suprarrenal - Hipoaldo hiporreninêmico (ATR IV) - Pseudo-hipoaldosteronismo (ATR IV) - ATR I - ATR II	

Perdas abaixo do piloro = perde bicarbonato	*ACIDOSE*
Perdas acima do piloro = perde HCl	*ALCALOSE*

Mas para que serve esse AG? Serve para aferir o balanço elétrico do nosso corpo. E quem representa o total de cargas positivas do organismo? O sódio! E quais são os principais ânions (os de carga negativa)? Cloreto e bicarbonato! Os valores médios são estes:

→ **Cátions** = Na = 140 mEq.

→ **Ânions** = Cl (106 mEq) e HCO_3 (24 mEq) = 130.

→ Faltam 10 mEq para chegar em 140 e atingir o equilíbrio. É assim que vemos o AG!

E para que serve isso mesmo? Diagnóstico diferencial! Acidose significa a perda de um ânion! Caiu o bicarbonato! Caiu uma carga negativa! Para manter o balanço elétrico, alguma carga negativa tem que aumentar!

Para compensar a ↓HCO_3...

(1) OU AUMENTA CL = acidose metabólica HIPERCLORÊMICA

(2) OU AUMENTA AG = acidose metabólica NORMOCLORÊMICA

Ou eu aumento o conjunto de ânions (AG) ou só de cloreto! Alguém tem que crescer para eu manter o balanço elétrico! Por isso só existem dois tipos de acidose metabólica: as hiperclorêmicas e as normoclorêmicas! E fica atento! Não é pra avaliar o valor do cloreto! É para avaliar o AG! Calcula ele! Se estiver normal, é hiperclorêmica! Se estiver aumentado, é normoclorêmica!

- SEMPRE QUE SURGIR UM NOVO ÁCIDO = AG ALTO. Macetão: sempre que surgir uma nova substância ácida (aquela capaz de liberar H^+ para o meio), vai aumentar o AG! Exemplo: lactato na acidose láctica, cetoácidos na cetoacidose, ácido sulfúrico na uremia, AAS na intoxicação exógena... Sempre que surge um novo ácido, também surge um novo ânion (que aumenta o AG). Isso pode ajudar bastante em prova! Nas perdas digestivas baixas, não tem surgimento de ácido! O paciente perde bicarbonato (na urina ou nas fezes)... E se perde bicarbonato, outro ânion tem que subir! O cloreto... Outra causa é a infusão rápida acima de 2 litros de soro fisiológico, que tem 154 mEq de cloro por litro! É uma carga grande de cloro! E se tem muito cloreto, outro ânion tem que cair... Quem é? O bicarbonato! Cuidado com pacientes internados em CTI que já estão em acidose metabólica com altas quantidades de soro fisiológico! Opte pelo Ringer Lactato, um cristaloide mais alcalinizante. O lactato é convertido no fígado em bicarbonato! O soro fisiológico é mais acidificante.

ENTÃO...

→ **AG NORMAL (HIPERCLORÊMICA)**

- Perda infrapilórica (diarreia, fístula)
- Perda urinária (ATR, ureterossigmoidostomia)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Esse tipo de acidose metabólica é causado por perda intestinal de bicarbonato (diarréia, fístula entérica) ou por incapacidade dos túbulos renais de reabsorver bicarbonato ou secretar H+ (acidoses tubulares renais).

Como não há retenção de ânions derivados da dissociação de alguma substância ácida. os rins têm que aumentar a reabsorção de cloreto (cujos níveis costumam ficar acima do normal) a fim de manter o equilíbrio eletroquímico do plasma, isto é, o delta cloreto corresponde ao delta bicarbonato. Por este motivo, são também chamadas de acidoses metabólicas *hiperclorêmicas*.

(*) Acidoses Tubulares Renais

ATR PROXIMAL OU TIPO II

É caracterizada por uma **DEFICIÊNCIA NA REABSORÇÃO DE HCO3- PELO TÚBULO CONTORCIDO PROXIMAL.** Em geral aparece no contexto de ***SÍNDROME DE FANCONI***, que representa a disfunção global do TCP (**GLICOSÚRIA SEM HIPERGLICEMIA, AMINOACIDÚRIA, ATR 2, FOSFATÚRIA, URICOSÚRIA, HIPOCALEMIA**). O que acontece é um aumento na fração excretória de HCO3- (> 10-15%) quando a [HCO3-] no plasma ultrapassa 15-20 mEq/L, estabelecendo-se um novo *set point* para a [HCO3-]. Num primeiro momento a urina se torna alcalina, devido à bicarbonatúria. Contudo, tão logo o novo *set point* da [HCO3-] seja atingido, a bicarbonatúria cessa e a urina volta a ficar ácida, com pH urinário em torno de 5,5 (normal). Se ministrarmos bicarbonato ao paciente o limiar de reabsorção tubular de bicarbonato será excedido, com ressurgimento da bicarbonatúria e urina alcalina. Esta é a base para o teste da infusão de bicarbonato, que é usado na confirmação diagnóstica deste distúrbio.

Lembre-se que **BICARBONATÚRIA**, ao aumentar o fluxo tubular e a eletronegatividade ao nível do túbulo coletor, promove **AUMENTO DA CALIURESE** (o excesso de $HCO3^-$ no néfron distal 'arrasta' o K^+ consigo), o que resulta em **HIPOCALEMIA**.

O tratamento é feito om **REPOSIÇÃO DE BASE**, sendo a escolha o **CITRATO DE POTÁSSIO ORAL**. O objetivo é manter a [HCO3] plasmática dentro da faixa de normalidade (22-26 mEq/L). Para isso, uma grande quantidade de base deve ser administrada (10-15 mEq/kg/dia, dividido em 2-4 tomadas).

O citrato é transformado em bicarbonato no fígado, sendo preferível por ser mais bem tolerado pela ia oral do que o bicarbonato. A preferência é pelo sal que contem K^+, pois, como vimos, a reposição de altas doses de base para conseguir normalizar a [HCO3] na ATR tipo 2 se acompanha inevitavelmente de bicarbonatúria e espoliação corporal de K^+, com alto risco de hipocalemia iatrogênica.

ATR DISTAL OU TIPO I

Em sua forma clássica (envolvimento exclusivo da porção medular do túbulo coletor) há um **DEFEITO NA CAPACIDADE DO TC EM ACIDIFICAR A URINA**, geralmente por disfunção da bomba H^+ ATPase localizada na membrana luminal das células intercaladas. Assim, **A URINA SE TORNA INAPROPRIADAMENTE ALCALINA** (pH > ,5) e **ENOS NH_4^+ CONSEGUE SER ELIMINADO (AGU POSITIVO).**

Ocorre ainda **HIPOCALEMIA**, pois se menos H^+ é secretado no túbulo coletor em troca da reabsorção distal de sódio induzida pela aldosterona, mais K^+ acaba sendo secretado em seu lugar. O excesso de H^+ retiro no organismo é tamponado principalmente no esqueleto, levando à **DESMINERALIZAÇÃO DA MATRIZ ÓSSEA**. Como consequência da doença esquelética, há hipercalciúria e hiperfosfatúria, com **NEFROLITÍASE DE REPETIÇÃO** por cálculos de fosfato de cálcio e **NEFROCALCINOSE** associada, sendo que essa última, ao lesar ainda mais o TC, agrava a própria ATR distal, criando um ciclo vicioso que culmina em perda da função renal (**NEFRITE INTERSTICIAL CRÔNICA**). O tratamento também é feito com **CITRATO DE POTÁSSIO ORAL**, porém numa dose bem mais baixa do que na ATR tipo 2 (1-2 mEq/kg/dia, em doses divididas).

ATR TIPO IV

Em sua forma clássica (envolvimento da porção cortical do túbulo coletor) há **RESISTÊNCIA À AÇÃO DA ALDOSTERONA NAS CÉLULAS PRINCIPAIS**, com perda na capacidade do néfron distal em secretar H^+ e K^+. O resultado é uma **ACIDOSE METABÓLICA HIPERCLORÊMICA E HIPERCALÊMICA**, sendo o **AGU IGUALMENTE POSITIVO** (menor secreção de NH_4^+).

O tratamento é feito com **CITRATO DE SÓDIO** (não dar K^+) e **RESINA INTESTINAL DE TROCA CATIÔNICA**, com o intuito de reduzir a calemia (Ex. poliestirenossulfonato de cálcio; patiromer). Em alguns pacientes **PODE SER NECESSÁRIO ASSOCIAR FUROSEMIDA**, para aumentar a eliminação urinária de K^+. Sempre suspender qualquer medicação que promova retenção real de K^+ (IECA, BRA).

A correção da hipercalemia por si só contribui para a melhora da acidose, já que o excesso de K^+ no sangue inibe a síntese tubular de amônia (NH_3),diminuindo a excreção urinária de amônio (NH_4^+). Se a calemia for normalizada, a capacidade renal de excretar H^+ por meio da secreção tubular de amônio aumenta.

Vale lembrar que a ATR tipo 4 **TAMBÉM PODE SER SECUNDÁRIA A UMA DEFICIÊNCIA DE ALDOSTERONA** (ex: insuficiência adrenal primária) e não a uma doença tubular renal. Nesse caso o tratamento se baseia na **REPOSIÇÃO DOS HORMÔNIOS FALTANTES**, como prednisona (glicocorticoide) e fludrocortisona (mineralocorticoide). A dose de fludrocortisona na insuficiência adrenal primária varia de 0,05 a 0,2 mg/dia. Fludrocortisona isolada pode ser usada para tratar o hipoaldosteronismo hiporreninêmico. A dose varia de 0,2 – 1 mg/dia, quantidade bem maior do que a usada no paciente com infuciência adrenal primária, pois frequentemente esses pacientes possuam doença parenquimatosa renal associada (ex: nefropatia diabética), havendo resistência tubular à aldosterona.

→ **AG AUMENTADO (NORMOCLORÊMICA)**

- Insuficiência renal/Uremia
- Intoxicações (AAS, etilenoglicol, metanol)
- Acidose láctica/cetoacidose

(*) Acidose Láctica

- Existem dois isômeros de lactato: **LEVOGIRO (L-LACTATO) E DEXTROGIRO (D-LACTATO)**. A maioria das acidoses lácticas é causada por aumento do L-lactato.

*O D-lactato não é produzido no metabolismo humano, somente pelas bactérias intestinais. Assim, a acidose lática por D-lactato é raramente encontrada em situações de supercrescimento bacteriano acentuado, como obstrução intestinal, síndrome do intestino curto e nas derivações jejunoileais.

A ACIDOSE LÁTICA POR ACÚMULO DE L-LACTATO É CLASSIFICADA EM TIPO A E TIPO B. O TIPO A é decorrente de má-oxigenação tecidual, aparecendo nos estados de falência circulatória, anemia grave, intoxicação por monóxido de carbono ou cianeto, e nas doenças mitocondriais. **O TIPO B** aparece em situações com oxigenação tecidual preservada, como neoplasias da alta taxa metabólica (produção de lactato pelas células tumorais), deficiência de tiamina (vit. B1), infecções como cólera ou malária grave, diabetes mellitus, status epilepticus e diversas intoxicações exógenas (medicamentos como os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo e metformina, toxinas como etanol, etilenoglicol e metanol).

Num paciente com alto risco aterosclerótico (idoso, hipertenso, diabético, tabagista) com queixa de dor abdominal intensa, desproporcional aos achados do exame físico (abdome "inocente"), o encontro de acidose lática aponta para a existência de isquemia enteromesentérica em curso, emergência cirúrgica gravíssima.

(*) Cetoacidose Alcóolica

ALCOÓLATRAS DESNUTRIDOS PODEM DESENVOLVER CETOACIDOSE APÓS A INTERRUPÇÃO ABRUPTA DO CONSUMO DE BEBIDA. Isso geralmente acontece na sequência de um episódio de intoxicação etílica aguda, em que o paciente pode perder a consciência e evoluir com dor abdominal e vômitos persistentese, que o impedem de beber e se alimentar (causando hipoinsulinemia). Em geral ocorre desidratação nesse contexto, o que aumenta a secreção de hormônios de estresse (contrainsulínicos).

Ora, o alcoólatra pode ter sua necessidade calórica mínima (aquela suficiente para evitar a síntese hepática de corpos cetônicos) suprida apenas pela metabolização do etanol, sem ingesta de alimentos. Se ele parar de beber e não se alimentar ocorre cetogênese hepática, especialmente na vigência de aumento dos hormônios contrainsulínicos.

O detalhe é que, **DIFERENTEMENTE DA CETOACIDOSE DIABÉTICA, A RELAÇÃO DELTA/DELTA COSTUMA ESTAR ALTERADA**, quer dizer, esses pacientes em geral apresentam **DISTÚRBIOS ACIDOBÁSICOS MISTOS**. Outra diferença é que **OS NÍVEIS DE GLICEMIA SÃO VARIÁVEIS** (até pode haver hiperglicemia pela resistência à insulina induzida pelo estresse, mas essa não costuma ser tão grave como na CAD, além de não ser raro o paciente apresentar hipoglicemia pela desnutrição).

As explicações para a ocorrência de distúrbio acidobásico misto são (1) **VÔMITOS REPETITIVOS**, agregando um componente de alcalose metabólica; (2) **TAQUIPNEIA** secundária à síndrome de abstinência alcoólica/hepatopatia crônica, agregando um componente de alcalose respiratória...

Calma! Entenderemos a relação delta/delta no decorrer do texto!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Apesar de haver desidratação, em geral esta não é tão grave quanto aquela observada na cetoacidose diabética (na CAD ocorre diurese osmótica pela glicosúria, o que espolia muito volume). Assim, **A FUNÇÃO RENAL NA CETOACIDOSE ALCOÓLICA TENDE A SER MELHOR DO QUE NA CAD**, o que significa que estes indivíduos têm maior capacidade de eliminar cetoânions na urina. Tal fenômeno diminui o "delta AG" (AG do paciente - AG médio normal), o que altera ainda mais a relação delta/delta.

O tratamento consiste na **INFUSÃO INTRAVENOSA DE SOLUÇÕES SALINAS PARA REPOSIÇÃO VOLÊMICA E ELETROLÍTICA**, além de **NUTRIÇÃO GRADUAL** (a fim de evitar a síndrome de reealimentação) e **TRATAMENTO/PREVENÇÃO DE SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA ALCOÓLICA E DA SÍNDROME DE WERNICKE** (para evitar esta última sempre administrar glicose junto com tiamina). A [HCO3] se normaliza em resposta ao tratamento, sem necessidade de reposição de bicarbonato. Qualquer patologia associada (ex: pancreatite, pneumonia aspirativa) deve receber tratamento concomitante.

A síndrome de realimentação é caracterizada por distúrbios eletrolíticos agudos e graves em decorrência de secreção acentuada de insulina num paciente previamente desnutrido que recebe de forma abrupta uma grande carga calórica. A insulina induz translocação de potássio, magnésio e fosfato do extra para o intracelular, causando hipocalemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia no paciente que já se encontra depletado desses nutrientes. A principal alteração laboratorial é a hipofosfatemia, que aparece 12-24h após reinício da nutrição. Há risco de morte por arritmias cardíacas e rabdomiólise.

(*) Insuficiência Renal/Uremia

ACIDOSE METABÓLICA É UMA COMPLICAÇÃO ESPERADA TANTO NA IRA QUANTO NA DRC. **Na DRC ela já pode estar presente a partir do estágio 3, quando geralmente tem início uma acidose metabólica de AG normal (hiperclorêmica).** Seu mecanismo é o déficit na produção e excreção urinária de NH4 (amônio, o principal carreador de H+ na urina) secundário à disfunção tubular (ou seja, é eminentemente uma acidose tubular renal). **Quando o paciente avança para os estágios 4 e 5, com grande piora da TFG, a acidose metabólica passa a ser de AG aumentado, por retenção de substâncias ácidas aniônicas como ácido sulfúrico (sulfato), ácido fosfórico (fosfato) e ácido lático (lactato).** Na IRA grave, a acidose metabólica geralmente é de AG aumentado, devido a este último mecanismo.

O desequilíbrio no balanço corporal de ácidos fixos (normal: produção = excreção), leva à retenção de ácidos devido à incapacidade excretória renal fazendo com que o excesso de H+ seja tamponado nos tecidos ósseo e muscular. Assim, as principais consequências clínicas da acidose metabólica associada à DRC são a **PERDA DE MASSA ÓSSEA E O CATABOLISMO MUSCULAR ACELERADO** (que pode evoluir para caquexia). A reposição de bicarbonato a partir de um nível de [HCO3] < 20-22mEq/L, visando a normalização da [HCO3], melhora a massa óssea e o trofismo muscular, além de reduzir a progressão da própria DRC. **A DOSE DE BICARBONATO ORAL É 0,5-1,0 MEQ/KG/DIA.** Acidose refratária ao tratamento clínico (tanto na IRA quando na DRC) indica necessidade de diálise.

(*) Intoxicações Exógenas

SALICILATOS

DROGAS COMO O AAS REPRESENTAM A FAMÍLIA DOS SALICILATOS, sendo muito utilizados como analgésicos/antitérmicos. Salicilatos em excesso **ESTIMULAM DIRETAMENTE OS CENTROS BULBARES DA RESPIRAÇÃO**, causando **ALCALOSE RESPIRATÓRIA AGUDA**. Nas intoxicações leves, em adultos, apenas este distúrbio pode estar presente. **NAS INTOXICAÇÕES GRAVES COSTUMA HAVER DISTÚRBIO ACIDOBÁSICO MISTO, COM ALCALOSE RESPIRATÓRIA ASSOCIADA A ACIDOSE METABÓLICA DE AG AUMENTADO**. O aumento do AG é em parte devido ao acúmulo de salicilato e em parte ao acúmulo de lactato. Os salicilatos **ESTIMULAM O METABOLISMO ANAERÓBIO, AUMENTANDO A PRODUÇÃO ENDÓGENA DE ÁCIDO LÁTICO.**

O tratamento consiste em passagem de **CNG E LAVAGEM COM SF0,9%.** Após lavagem (que remove os comprimidos ainda presentes no estômago), deve-se misturar **CARVÃO ATIVADO** pelo CNG (1g/kg, máximo de 50g), com o intuito de reduzir a absorção da droga ainda presente no intestino. O salicilato não é transformado em bicarbonato, e sim excretado na urina (não é "HCO3 potencial"). Logo, a fim de aumentar sua excreção, deve-se ministrar **NAHCO3 IV** com o objetivo principal de **ALCALINIZAR A URINA** (e não exatamente repor o déficit de bicarbonato no sangue). A meta é manter o pH urinário em torno de 7,5, o que acelera o clearance renal de salicilato em até 5x.

A presença de alcalose respiratória não impede o uso de NaHCO3 IV, mas neste caso o tratamento deve ser feito com cuidado redobrado. Se o paciente evoluir com alcalose e/ou sobrecarga de volume, deve-se ministrar acetazolamida, um diurético que aumenta a excreção urinária de HCO3. Se isso vier a ser necessário, a reposição de HaHCO3 IV deve continuar, pois a espoliação urinária de HCO3 pode motivar o retorno da acidose metabólica, o que reduziria o clearance de salicilato.

Outros problemas potencialmente graves são a **HIPOCALEMIA E A HIPOGLICEMIA**, que devem ser esperadas em todos os doentes. A primeira é explicada pela alcalinização urinária terapêutica, que sempre se acompanha de aumento da caliurese (o ânion HCO3 "arrasta" consigo o cátion K+ no néfron distal). A hipoglicemia pode ocorrer por efeito direto da aceleração do metabolismo anaeróbio pelo salicilato, com consumo de glicose. Assim, **A REPOSIÇÃO DE POTÁSSIO E GLICOSE COM FREQUÊNCIA É NECESSÁRIA.**

Por fim, se o paciente apresentar insuficiência renal ou refratariedade às medidas descritas a conduta consiste na hemodiálise, utilizando-se um líquido de diálise rico em bicarbonato.

ÁLCOOIS

Dois álcoois causam **ACIDOSE METABÓLICA COM AG AUMENTADO: ETILENOGLICOL E METANOL**. O primeiro é usado como **ANTICONGELANTE EM RADIADORES DE AUTOMÓVEIS, E GERALMENTE CAUSA INTOXICAÇÃO EXÓGENA POR CONSUMO DE BEBIDAS DESTILADAS PRODUZIDAS CLANDESTINAMENTE DENTRO DESSES RECIPIENTES** (como ocorre em prisões). O metanol (álcool de madeira) é usado em **COMBUSTÍVEIS E COMO SOLVENTE INDUSTRIAL**, causando intoxicação exógena geralmente ocupacional. O quadro clínico e o tratamento são semelhantes nos dois casos.

O grande detalhe acerca das intoxicações por esses álcoois é que eles são **OSMÓTICOS POTENTES**, isto é, uma vez ingeridos **AUMENTAM A OSMOLARIDADE PLASMÁTICA.** Assim, um **GAP OSMOLAR AUMENTADO** (> 10-15 mOsm/L) indica que uma acidose metabólica com AG aumentado provavelmente está sendo causada por este tipo de intoxicação.

Gap osmolar é a diferença entre a osmolaridade plasmática medida diretamente com um osmômetro e a osmolaridade calculada. Lembre-se da fórmula para cálculo: 2x Na + glicose/18 + ureia/6. Diante de uma história clínica compatível com intoxicação por essas substâncias, a presença de acidose metabólica com AG e gap osmolar aumentados é decisiva para o diagnóstico.

NUMA PROVA E NA VIDA, A PRESENÇA DE ACIDOSE METABÓLICA COM AG AUMENTADO E GAP OSMOLAR AUMENTADO SUGERE INTOXICAÇÃO POR ETILENOGLICOL OU METANOL. Se a história clínica for compatível, o tratamento deve ser iniciado imediatamente de forma empírica, isto é, não se deve aguardar a confirmação formal do diagnóstico com dosagem do nível sérico das referidas substâncias.

TANTO O ETILENOGLICOL QUANTO O METANOL SÃO EXTREMAMENTE TÓXICOS PARA O SNC. No caso do **METANOL** sobressai a **LESÃO DO NERVO ÓPTICO**, que causa **AMAUROSE** (o principal metabólito responsabilizado por este efeito é o ácido fórmico). Uma peculiaridade do **ETILENOGLICOL** é que um de seus principais metabólitos é o **ÁCIDO OXÁLICO**, o que justifica a ocorrência de **HIPEROXALÚRIA COM CRISTAIS DE OXALATO NA URINA.** Tal achado, no contexto apropriado, reforça a hipótese de intoxicação por etilenoglicol. Os **NÍVEIS DE LACTATO TAMBÉM AUMENTAM**, pois os referidos álcoois inibem o ciclo de Krebs, impedindo a metabolização do piruvato (produto final da glicólise), que acaba sendo desviado para a síntese de ácido lático. Parte do aumento do AG, por conseguinte, é secundária ao aumento de lactato.

O tratamento de suporte consiste em **HIDRATAÇÃO VENOSA PARA FORÇAR A DIURESE E A ELIMINAÇÃO URINÁRIA DOS ÁLCOOIS E SEUS METABÓLITOS**, bem como na **REPOSIÇÃO DE TIAMINA E PIRIDOXINA**. O tratamento específico consiste no uso de um antídoto: o **FOMEPIZOL**, um inibidor da enzima álcool desidrogenase, que reduz a transformação dos álcoois em seus metabólitos tóxicos. **A HEMODIÁLISE SERÁ INDICADA QUANDO PH < 7,3 E/OU GAP OSMOLAR > 20 MOSM/L.**

Um detalhe: **O AG DEVE SER CORRIGIDO PARA O GRAU DE ALBUMINEMIA** (por isso a dosagem de albumina também faz parte da avaliação rotineira do status acidobásico). A albumina é um poliânion, uma macromolécula repleta de cargas negativas (representando parte importante do AG normal). Se houver hipoalbuminemia, o número de cargas negativas diminui, reduzindo artificialmente o AG. Logo, para "corrigir" este efeito, devemos somar 2,5mEq/L ao AG calculado pela fórmula para cada 1g/dl de queda da albumina em relação ao seu valor médio normal (4,5g/dl). Com isso, no paciente hipoalbuminêmico, estaremos vendo como seria seu AG caso os níveis de albumina estivessem normais. Exemplo: o AG calculado pela fórmula é de 10mEq/L (normal), mas corrigindo pelo valor da albumina plasmática de 2,5g/dl temos um AG "real" de 15mEq/L (aumentado).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Outra utilidade do ÂNION-GAP... IMPORTANTE – ATENÇÃO USP!

Acontece que esta não é a única utilidade do ânion-gap...

Em se tratando dos distúrbios acidobásicos mistos, temos que analisar a famosa **RELAÇÃO DELTA/DELTA**, isto é, o quanto o AG variou em relação ao seu valor médio normal (delta AG) comparado ao quanto a concentração de bicarbonato variou em relação ao seu valor médio normal (delta [HCO3]). Fisiologicamente, esta relação tem que ser proporcional (ou "estequiométrica"): se o AG aumenta 1mEq/L, isso significa que 1mEq/L de H+ foi liberado na dissociação do ácido que aumentou o AG, o que implica o consumo de 1mEq/L de HCO3.

Logo, a grande pista para a existência de um distúrbio misto pode ser apenas uma relação delta/delta incongruente...

Exemplo...

Paciente internado em CTI com choque séptico e obstrução intestinal alta por tumor de antro gástrico. O que podemos esperar neste cenário? Pelo choque séptico, esperamos acidose lática (acidose metabólica com AG aumentado), e pela obstrução intestinal esperamos drenagem nasogástrica excessiva e consequentemente uma alcalose metabólica. Ou seja, um distúrbio misto. Como os distúrbios esperados tendem a mover o pH arterial em direções opostas, é perfeitamente possível que o pH se encontre dentro da faixa de normalidade se a intensidade de cada distúrbio individual for equivalente. Porém, os demais parâmetros da gasometria estarão necessariamente alterados. Será?

Segue a gasometria do paciente: pH = 7,4 | HCO3 = 23 | pCO2 = 36

Essa gasometria está normal, certo? Mas existe um distúrbio acidobásico misto, olha só o AG: Na = 135 | Cl = 82. O AG é de 30.

Qual a relação delta/delta? Se o AG médio normal é 10 e o AG atua do paciente é 30, o "delta AG" é 20. Como a [HCO3] média normal é 24 e a [HCO3] atual do paciente é 23, o "delta HCO3" é 1mEq/L. Logo, a relação delta AG/delta HCO3 é de 20:1, um valor extremamente desproporcional!

Como explicar isso? De fato, o paciente tem uma acidose lática, pois seu AG é 30mEq/L e a dosagem de lactato arterial estava bastante aumentada. Este distúrbio independente causou consumo de bicarbonato sérico. Contudo, ele também tem uma alcalose metabólica devido à drenagem nasogástrica excessiva, o que causou um aumento do HCO3 no sangue. Coincidentemente, a alcalose metabólica foi tamanha que para cada 1mEq/L de bicarbonato consumido pela acidose, 1mEq/L de bicarbonato era "gerado" pela alcalose, o que manteve a HCO3 estável (delta HCO3 inexpressivo). Justamente por esse motivo o pH permaneceu normal: acidose e alcalose se contrabalancearam, mantendo o pH em 7,4. Não seria conceitualmente adequado aplicar o termo "se compensaram", pois a compensação, por definição, não normaliza o pH.

Suponha agora que, hipoteticamente, um dos distúrbios pudesse ser imediatamente retirado de cena enquanto o outro persistisse, por exemplo: implantamos um stent gástrico que desfaz a obstrução. Neste caso, a drenagem nasogástrica diminuiria, eliminando o componente de alcalose metabólica. Resultado? A acidose lática se expressaria com toda a sua intensidade, fazendo o pH e a [HCO3] despencarem. O oposto também seria verdadeiro. Se o choque séptico simplesmente "sumisse" e o lactato fosse imediatamente convertido a bicarbonato no fígado, a alcalose metabólica apareceria com força total, fazendo o pH e a [HCO3] subirem.

MUITA ATENÇÃO AQUI!

COMO REGRA, UMA RELAÇÃO DELTA AG/DELTA [HCO3] > 2 INDICA A COEXISTÊNCIA DE ACIDOSE METABÓLICA DE AG AUMENTADO COM ALCALOSE METABÓLICA.

Outro exemplo...

Paciente internado no CTI com choque hipovolêmico secundário a uma diarreia infecciosa. O que esperamos neste cenário? Pelo choque hipovolêmico, acidose lática (AG aumentado). Pela diarreia (perda intestinal de HCO3), acidose hiperclorêmica (AG normal). Logo, espera-se uma acidose mista, associando um componente de AG aumentado com um componente de AG normal.

Segue a gasometria do paciente: pH 7,2 | HCO3 10 | pCO2 25

Vejamos seu AG: Na 135 | Cl 110 | AG = 15

Qual a relação delta/delta? Se o AG médio normal é 10 e o AG atual do paciente é 15, o "delta AG" é 5. Como a [HCO3] média normal é 24 e a [HCO3] atual do paciente é 10, o "delta HCO3" é 14. Logo, a relação delta/delta é 0,357, um valor extremamente desproporcional.

Como explicar isso? De fato, o paciente tem uma acidose lática, pois seu AG é 15 e a dosagem de lactato arterial estava aumentada. Este distúrbio independente causou consumo do bicarbonato sérico. No entanto, como ele também perdeu bicarbonato diretamente nas secreções intestinais, sem que outro ânion fosse gerado para assumir o seu lugar, os rins aumentaram a reabsorção de cloreto, a fim de manter o equilíbrio eletroquímico do plasma. Assim, a HCO3 teve uma variação desproporcionalmente mais alta do que a variação do AG, mostrando que dois mecanismos distintos concorreram para que a [HCO3] se reduzisse. Como ambos os distúrbios alteram o pH e a [HCO3] na mesma direção, o resultado foi uma acidose mais intensa do tipo mista, com um componente de AG aumentado e um componente de AG normal.

MUITA ATENÇÃO AQUI!

COMO REGRA, UMA RELAÇÃO DELTA AG/DLTA [HCO3] < 0,5 INDICA A COEXISTÊNCIA DE ACIDOSE METABÓLICA DE AG AUMENTADO COM ACIDOSE METABÓLICA DE AG NORMAL (HIPERCLORÊMICA).

Só mais uma observação: perceba que, na realidade, a variação da [HCO3] ("delta HCO3") foi proporcional ao somatório da variação do AG ("delta AG") com a variação do cloreto ("delta cloreto"). A faixa normal da cloremia vai de 97-107m sendo a média 102. O "delta cloreto" neste caso foi 8. Ora, a soma do delta AG com o delta cloreto dá 13, um valor muito próximo de 14 do delta bicarbonato. Isso é típico da acidose metabólica mista (AG aumentado + AG normal).

pH = 7,40
PCO2 = 36
HCO3 = 23 NORMAL? ACIDOSE METABÓLICA + ALCALOSE METABÓLICA
Na = 135
Cl = 82

AG = 135 – 23 – 82 = 30 (20 acima do normal)
Variação do HCO3 em relação ao normal = 1mEq/l

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Manifestações

A queda do pH arterial desencadeia uma resposta compensatória respiratória, por estímulo aos centros bulbares que controlam a ventilação. A **HIPERVENTILAÇÃO** nesse contexto ocorre principalmente por um aumento do volume corrente a cada ciclo respiratório, isto é, mais do que **TAQUIPNEIA** propriamente dita, o paciente passa a realizar **EXCURSÕES RESPIRATÓRIAS PROFUNDAS**, um padrão conhecido como respiração de **KUSSMAUL.**

A queda do pH altera o funcionamento de enzimas e reações metabólicas em basicamente todas as células do organismo. No coração, a **CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA DIMINUI** (mas o débito cardíaco costuma ser inicialmente mantido à custa de uma hiperativação adrenérgica), e na circulação se observa **VASODILATAÇÃO ARTERIAL PERIFÉRICA** aliado a uma **VASOCONSTRIÇÃO VENOSA CENTRAL** (que inclui as veias pulmonares). Esta última mudança na complacência vascular predispõe ao surgimento de **EDEMA AGUDO DE PULMÃO** mesmo que as pressões de enchimento cardíaco não se encontrem muito elevadas.

O SNC também é afetado, surgindo **CEFALEIA E REDUÇÃO DO SENSÓRIO**, que pode evoluir para coma. No metabolismo intermediário, **É COMUM HIPERGLICEMIA** por redução da sensibilidade dos tecidos à insulina.

Tratamento

A REPOSIÇÃO DE BICARBONATO SÓ É INDICADA EM DUAS SITUAÇÕES: (1) A ACIDOSE É GRAVE E PÕE A VIDA DO PACIENTE EM RISCO (INDEPENDENTEMENTE DO TIPO DE ACIDOSE); e/ou **(2) NÃO HÁ HCO3 EM POTENCIAL NO PLASMA**.

E o que vem a ser "HCO3 em potencial"? É a presença de **ÂNIONS QUE PODEM SER TRANSFORMADOS EM BICARBONATO PELO FÍGADO**, como lactato (acidose lática), ou beta-hidroxibutiradoe acetoacetato (cetoacidoses).

AS ACIDOSES METABÓLICAS COM AG AUMENTADO QUE APRESENTAM "HCO3 EM POTENCIAL" EM GERAL RESPONDEM AO TRATAMENTO ESPECÍFICO DA CAUSA BÁSICA (ex: estabilização hemodinâmica na acidose lática; insulinoterapia na cetoacidose diabética), ocorrendo normalização espontânea da concentração de bicarbonato sem necessidade de reposição exógena.

SE DERMOS HCO3 PARA ESSES PACIENTES, EXISTE RISCO DE ALCALOSE METABÓLICA AGUDA "DE REBOTE" DURANTE A RESOLUÇÃO DA CONDIÇÃO DE BASE, pois além do HCO3 ministrado haverá acréscimo do "HCO3 em potencial" efetivamente transformado em HCO3.

ASSIM, A REPOSIÇÃO DE HCO3 SÓ É FEITA NESTES PACIENTES EM CASOS DE ACIDOSE EXTREMA, com o intuito de "dar uma melhorada" no pH arterial retirando-o da zona de risco imediato à vida, sem repor uma quantidade grande o bastante para normalizar a concentração de bicarbonato.

> Por exemplo: num adulto mediano que apresenta acidose lática ou cetoacidose, se pH < 7,10, podemos repor 50mEq de NaHCO3 (50ml da solução padrão a 8,4%) diluído em 300ml de água destilada ou SG 5% pela via IV em 30-45 minutos durante as primeiras 1-2h da ressucitação. A meta é trazer o pH para próximo de 7,20, com [HCO3] em torno de 10-12mEq/L. Como regra prática, 50ml de NaHCO3 a 8,4% eleva a [HCO3] em torno de 1,3 a 1,5mEq/L num paciente de 70kg. É importante que as ampolas sejam diluídas em água, pois sua administração IV "pura" causa hiperosmolaridade plasmática por hipernatremia (cada ampola tem 500 mEq/L de sódio, com osmolaridade de 2.000 mOsm/L).

Classicamente, se recomendava calcular o déficit de bicarbonato para orientar a reposição, porém a fórmula preconizada determinava a quantidade de bicarbonato necessária para normalizar o pH e a concentração de bicarbonato, algo que, como já dito, não se quer fazer, pelo risco de alcalose de rebote. Assim, antigamente se falava na famosa história de fazer "um cheirinho de bicarbonato", isto é, calcular o déficit e ministrar apenas 1/3 do montante calculado. Tal conduta nunca foi consensual na literatura (pois não era baseada em evidências) e causava muita confusão e heterogeneidade na prática.

Desse modo, a tendência atual é seguir a orientação empírica descrita acima, **NÃO UTILIZANDO MAIS O CÁLCULO DO DÉFICIT DE BICARBONATO**, **E SIM REPONDO UMA PEQUENA QUANTIDADE PADRONIZADA**, com reavaliação do paciente logo em seguida (pode-se repetir a mesma dose de HCO3 caso as metas citadas de melhora parcial da acidose não sejam atingidas). Esta abordagem ganhou maior respaldo da literatura atual e se mostrou segura no sentido de evitar a alcalose metabólica aguda de rebote. **LOGO, É ASSIM QUE DEVEMOS CONDUZIR ACIDOSES METABÓLICAS COM AG AUMENTADO QUE POSSUAM "HCO3 EM POTENCIAL".**

Por outro lado, nas acidoses metabólicas com AG normal (hiperclorêmicas), bem como nas acidoses metabólicas com AG aumentado em que o ânion acumulado não pode ser transformado em bicarbonato (ex: intoxicações exógenas, IRA ou DRC), **devemos repor bicarbonato DE ROTINA, tendo como meta principal MANTER HCO3 > 22 MEQ/L, isto é, busca-se a normalização dos níveis séricos de bicarbonato.**

O BICARBONATO DE SÓDIO (NAHCO3) PODE SER FEITO POR VIA ORAL OU INTRAVENOSA. Como o bicarbonato oral é menos palatável (e o HCO3 se transforma em CO2, causando meteorismo gastrointestinal), podemos utilizar **CITRATO DE SÓDIO** (solução de Shohl) em seu lugar - o citrato é absorvido sem problemas e transformado em bicarbonato pelo fígado. **É PRECISO MONITORAR OS NÍVEIS SÉRICOS DE K+ E CA+ DURANTE O TRATAMENTO**, pois ambos podem se reduzir agudamente. O K+ pode se reduzir porque o aumento do pH arterial faz o H+ sair de dentro das células, com o K+ entrando em seu lugar (hipocalemia aguda por translocação do extra para o intracelular). O Ca+ pode se reduzir porque o aumento do pH arterial faz o H+ se "soltar" da albumina, com Ca+ livre circulante se ligando em seu lugar. Como consequências clínicas, podemos ter arritmias cardíacas (hipoK e hipoCa agudas), bem como crise convulsiva (neste caso, somente a hipoCa aguda pode ser responsabilizada).

NÃO OBSTANTE, EM CASOS DE ACIDOSE MUITO GRAVE (PH < 7,1), PODE-SE REPOR NAHCO3. **NÃO EXISTE UMA REGRA ABSOLUTA PARA A REPOSIÇÃO DE BICARBONATO NESTES CASOS**. **PODE-SE REPOR O DÉFICIT CALCULADO DE HCO3 ATRAVÉS DA FÓRMULA 0,5 X PESO X [HCO3] DESEJADA - [HCO3] ATUAL OU, ALTERNATIVAMENTE, 1-2MEQ/KG/H.** Para tanto, costuma-se empregar uma solução isotônica de bicarbonato: **150ML DE NAHCO3 A 8,4% + 850ML DE SG5% OU ÁGUA DESTILADA, MINISTRADO EM 1-2H**. Esta solução contém 150mEq/L de NaHCO3, uma concentração eletrolítica muito próxima a do soro fisiológico (que contém 154mEq de NaCl). Assim, tal solução consegue repor volume (sódio + água) e bicarbonato.

De forma resumida...

- Tratar com **NaHCO3** (uremia/intoxicação por ácidos) ou **CITRATO VO** (perdas digestivas baixas)
- Se acidose láctica/cetoacidose: repor somente se pH < 7,1-7,2

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3.2. ALCALOSE METABÓLICA

Causas

- Situações de **HIPOVOLEMIA** (vômitos de repetição)
- Situações de **HIPOCALEMIA** e **HIPOCLOREMIA** (**HIPERALDO**)

Obs: ocorre **ACIDÚRIA PARADOXAL** → a tendência hipovolêmica gera a reabsorção de sódio e água no TCP. O problema é que nessa reabsorção o bicarbonato vai junto e a urina fica ácida. Para corrigir, basta restaurar a volemia!

CLASSIFICAÇÃO E CAUSAS DE ALCALOSE METABÓLICA	
TIPO	**CAUSAS**
Extrarrenal, responsiva a cloreto - Hipocloremia - Cl urinário < 20 - Relacionada a eventos do TGI	- Vômitos ou drenagem nasogástrica importante - Síndrome de Zollinger-Elison - Adenoma viloso de cólon - Cloretorreia congênita
Renal, responsiva a cloreto - Hipocloremia - Cl urinário > 20 - Perda renal primária de cloreto	- Diuréticos de alça e tiazídicos - Síndrome de Barter/Gitelman - Acidose pós-hipercapnia
Extrarrenal, não responsiva a cloreto - Cl sérico normal - Cl urinário < 20 - Alta concentração de cátions ou depleção de ânions	- Reposição de NaHCO3, citrato, acetato, lactato - Hemotransfusões - Síndrome leite-álcali - Hipoproteinemia
Renal, não responsiva a cloreto - Cl sérico normal ou hipocloremia discreta - Cl urinário > 20 - Estados hipermineralocorticoides	- Hiperaldo primário e secundário - Síndrome de Liddle - Síndrome de Cushing
Outras causas - Excreção excessiva de ânion não reabsorvível	- Nitratos - Penicilinas sintéticas

Manifestações

As manifestações clínicas da alcalose metabólica são idênticas às da hipocalcemia, isto é, sobressaem os sinais e sintomas de **IRRITABILIDADE NEUROMUSCULAR**, com **CONFUSÃO MENTAL E REDUÇÃO PROGRESSIVA DO SENSÓRIO, CRISE CONVULSIVA, PARESTESIAS, CÃIBRAS, TETANIA E ARRITMIAS CARDÍACAS** (principalmente torsades de pointes, a TV polimórfica com QT alargado).

Tratamento

- **HIPOVOLEMIA:** NaCl 0,9% + KCl

O tratamento, evidentemente, consiste na restauração da volemia (sódio e água) e dos níveis de cloro e potássio. A melhor maneira de se fazer isso é misturar soro fisiológico (NaCl 0,9%) intravenoso, acrescentando KCl ao soro assim que a volemia melhorar (ex: retorno de diurese satisfatória). Com a melhora da hipovolemia, da hipocloremia e da hipocalemia (e da TFG), a capacidade renal de excretar o excesso de bicarbonato é restabelecida, e a alcalose metabólica é corrigida rapidamente.

É por isso que se diz que este tipo de alcalose metabólica é "responsiva a cloreto": a reposição de NaCl e KCl (sais de cloreto) são as medidas prioritárias para se resolver a alcalose.

- **HIPERALDOSTERONISMO** (suprarrenal x estenose de artéria renal)
  - -- **Adenoma:** cirurgia
  - -- **Hiperplasia:** espironolactona
  - -- **Estenose:** IECA, revascularização

Vejamos agora outra situação em que a alcalose metabólica também pode ser gerada e mantida, mas por mecanismo fisiopatológico distinto...

Trata-se dos estados de hiperaldosteronismo. No rim, a aldosterona em excesso aumenta a reabsorção tubular distal de sódio em troca da secreção de K+ e H+. No hiperaldo primário, o excesso de sódio e água reabsorvidos cria uma tendência à hipervolemia e hipertensão arterial, surgindo também hipocalemia e alcalose metabólica. Pode ser necessário repor K+ (dando KCl), mas isso não vai resolver a alcalose metabólica. Ademais, não há indicação de repor NaCl, pelo contrário, devido ao excesso de retenção de sódio, tal medida é na verdade contraindicada.

Assim, nos referimos a este tipo de alcalose metabólica como "não responsiva ao cloreto", pois a reposição de sais de cloreto não resolve a alcalose. O tratamento consiste em medidas farmacológicas para bloqueio do efeito da aldosterona, podendo incluir a correção cirúrgica do foco de hipersecreção (ex: ressecção de uma glândula suprarrenal).

Então...

O CLORETO É O ELETRÓLITO URINÁRIO DE MAIOR UTILIDADE PARA ESTIMAR AS CONDIÇÕES DO VOLUME DO LEC EM PACIENTES COM ALCALOSE METABÓLICA!

Se estiver acima de 20, há hipervolemia! Se estiver baixo, hipovolemia!

CUIDADO! A alcalose causada por diuréticos é responsiva ao Cl (Cl urin > 20)

Observação sobre o tratamento:

Em **pacientes com insuficiência cardíaca e hipovolemia relativa** (isto é, aumento do volume de líquido extracelular, mas redução do volume circulante efetivo), em vez de repor NaCl - o que pode agravar o aumento do líquido extracelular - podemos lançar mão do diurético **ACETAZOLAMIDA** (125-250mg IV), que inibe a enzima anidrase carbônica no túbulo proximal e, por conseguinte, a reabsorção renal de NaHCO3. Nesta situação, vale lembrar, é fundamental estar atento aos níveis séricos de potássio, já que o maior aporte distal de bicarbonato aumenta a caliurese e pode causar hipocalemia.

Por fim, raramente será necessário - frente a uma alcalose metabólica sintomática grave - ministrar ácido clorídrico diluído IV. A bem da verdade, esta é uma medida mais de interessante histórico do que prático.

Alcalose metabólica por administração exógena de bases

Indivíduos com função renal normal dificilmente desenvolvem alcalose metabólica mesmo recebendo uma carga excessiva de substâncias alcalinas. No entanto, pacientes com DRC ou IRA, especialmente se houver algum grau de hipovolemia (menor filtração de bicarbonato e maior reabsorção do bicarbonato filtrado), podem evoluir com alcalose metabólica ao receber certos tratamentos. Isso inclui, obviamente, pacientes tratados com NaHCO3 (VO ou IV), mas também - de forma não tão óbvia muitas vezes - aqueles que recebem cargas "ocultas" de substâncias básicas, como citrato (presente nas transfusões de sangue e no líquido de reposição em procedimento de aférese) ou formulações industrializadas de dieta enteral (ricas em substâncias alcalinas). Outra situação que pode passar despercebida é o uso regular de antiácidos como hidróxido de alumínio associado a quelantes intestinais de potássio, como o sorcal. Esses pacientes têm o suco gástrico neutralizado (o que impede a secreção de bicarbonato pelo intestino) e podem desenvolver hipocalemia...

ATENÇÃO!

No trauma, pode ocorrer alcalose metabólica (↑citrato), hipotermia, hipocalcemia e hipercalemia nos casos de **HEMOTRANSFUSÃO MACIÇA!**

OBSERVAÇÕES INTERESSANTES!

O QUE VEM A SER "ALCALOSE DE CONTRAÇÃO"? Trata-se da alcalose metabólica que pode aparecer após o início de diureticoterapia com diurético de alça ou tiazídico. Tais drogas aumentam a excreção renal de sódio e água, sem modificar a excreção de bicarbonato. Assim, o volume do LEC (determinado por sal e água) "se contrai' em torno do pool de bicarbonato endógeno inalterado, causando aumento na concentração de HCO3 e alcalose de contração. Com a manutenção do tratamento diurético pode surgir hipocalemia, devido ao aumento no aporte distal de sódio associado à hipovolemia. O hiperaldosteronismo secundário (hiperreninêmico) que aparece neste contexto aumenta a reabsorção distal de sódio em troca da secreção de K+ e H+. Estabelecendo-se a hipocalemia, o H+ volta a ser secretado. A própria hipovolemia contribui para a manutenção da alcalose, não só pela menor filtração glomerular de bicarbonato, mas também pela incapacidade renal de excretar essa substância, que passa a ser reabsorvida pelo túbulo proximal em cotransporte com o sódio. Logo, é mais um tipo de alcalose responsiva ao cloreto (devendo-se também, é claro, reduzir a dose ou suspender o diurético).

ALCALOSE METABÓLICA POR EXCESSO DE ÂNIONS NÃO REABSORVIDOS NA URINA: substâncias aniônicas, como metabólitos derivados da penicilina, oxacilina e ticarcilina, aumentam a eletronegatividade do fluido tubular distal, elevando o gradiente eletroquímico para a secreção de K+ e H+. Como consequência do uso de altas doses dessas medicações pode ocorrer alcalose metabólica hipocalêmica.

ALCALOSE METABÓLICA PÓS-HIPERCAPNIA: nos pacientes que desenvolvem hipercapnia crônica (ex: DPOC avançada, com retenção respiratória de CO2), os rins se adaptam aumentando a reabsorção de HCO3. Se a pCO2 for agudamente trazida de volta à faixa de normalidade (ex: após IOT e hiperventilação inadvertida), o excesso de HCO3, que demora a ser eliminado pelos rins, resultará em alcalose metabólica aguda. É por isso que na ventilação mecânica de um paciente DPOC retentor crônico de CO2 o volume-minuto deve ser ajustado de modo a manter o pH arterial na faixa de normalidade, e não a pCO2.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3.3. ACIDOSE RESPIRATÓRIA

Causas

- O mecanismo só pode ser a **HIPOVENTILAÇÃO PULMONAR**. Geralmente é decorrente de uma patologia pulmonar grave.
- Se crônica, geralmente é o paciente **DPOC AVANÇADO**, retentor crônico de CO_2. Esses pacientes têm níveis de CO_2 muito altos, mas o pH está ou ligeiramente baixo, ou normal, pois existe um aumento compensatório importante de HCO_3.

Clinicamente, **O AUMENTO CRÔNICO DE PCO2 PROVOCA SONOLÊNCIA DIURNA, DISTÚRBIOS DO SONO, DÉFICIT DE MEMÓRIA E COORDENAÇÃO MOTORA, MUDANÇAS DE PERSONALIDADE E ALTERAÇÕES COMO TREMOR, MIOCLONIA E ASTERIXIS**. Pode haver ainda **CEFALEIA CRÔNICA, PAPILEDEMA, FRAQUEZA MUSCULAR FOCAL E HIPERREFLEXIA**, sugerindo **HIPERTENSÃO INTRACRANIANA.** Contudo, na hipercapnia crônica o mecanismo que explica estas últimas manifestações é paradoxalmente a vasoconstrição arterial cerebral, devido à perda da resposta vasodilatadora ao CO2.

Por outro lado, o aumento agudo da pCO2 provoca **ANSIEDADE, CONFUSÃO MENTAL, PSICOSE, ALUCINAÇÕES E REDUÇÃO DO SENSÓRIO**, podendo evoluir para o coma ("carbonarcose").

Tratamento

- **Se aguda:** IOT + VM.
- **Se crônica:** não precisa tratar, se compensado. Se alteração do sensório, fadiga respiratória ou pH < 7,2: IOT + VM.

Em relação ao tratamento, na forma aguda não tem muito para onde correr. Se houver obstrução de via aérea prontamente reversível, a conduta é restaurar a patência respiratória imediatamente. Nos demais casos a abordagem envolve a otimização da ventilação alveolar, o que requer intubação traqueal e ventilação mecânica.

Na acidose respiratória crônica, se for possível resolver a causa básica (geralmente não é, pois com frequência o paciente é DPOC avançado), é preciso ter muito cuidado para evitar o surgimento de alcalose metabólica pós-hipercapnia. Neste cenário, o ideal é normalizar a pCO2 gradualmente (ao longo de dias), de modo que os rins consigam eliminar o excesso de HCO3 retido de forma compensatória. O paciente deve possuir volume circulante efetivo e níveis de Cl- e K+ adequados, a fim de garantir que os rins serão capazes de eliminar o excesso de HCO3 retido.

3.4. ALCALOSE RESPIRATÓRIA

Causas

- O mecanismo só pode ser a **HIPERVENTILAÇÃO PULMONAR**. Geralmente é por hiperventilação psicogênica ou patologia pulmonar aguda.
- **Agudas: "PITI", ASMA, TEP, PNEUMONIA**
- **Crônicas:** condições que estimulam continuamente o centro respiratório: sepse, insuficiência hepática, doença do SNC que comprometem o diencéfalo, mesencéfalo ou ponte.

Clinicamente, a redução aguda da pCO3 ("síndrome da hiperventilação") provoca alterações neurológicas relacionadas a uma redução do fluxo sanguíneo ao SNC, por vasoconstrição das artérias cerebrais. **TONTURA, CONFUSÃO MENTAL E CRISE CONVULSIVA** podem ocorrer mesmo na ausência de hipoxemia associada. O efeito Bohr (deslocamento da curva de dissociação da oxi-hemoglobina para a esquerda, com menor liberação de O2 para os tecidos devido ao aumento do pH dentro da hemácia), pode desencadear complicações cardíacas como **DOR TORÁCICA E ARRITMIAS VENTRICULARES EM CARDIOPATAS.**

A alcalose respiratória produz também alterações eletrolíticas, **INDUZINDO A ENTRADA DE NA+, K+ E PO4 NAS CÉLULAS**. No entanto, o distúrbio clinicamente mais importante acaba sendo a **HIPOCALCEMIA AGUDA**: o rápido aumento do pH arterial desloca o H+ ligado à albumina plasmática, fazendo o cálcio se ligar à albumina em seu lugar, reduzindo o cálcio livre circulante (forma biologicamente ativa). Sobrevêm parestesias (perioral, extremidades), **TETANIA, CRISE CONVULSIVA E ARRITMIAS CARDÍACAS** (como o torsades de pointes, ou TV com QT prolongado).

Tratamento

- Tratar a causa base!
- O uso de bolsas coletoras de ar é necessário nos casos graves e refratários.

"O tratamento da alcalose respiratória é voltado para o fator etiológico. Tranquilização nos ataques de pânico, ajustes no ventilador e eventualmente o emprego de betabloqueadores nos estados de hiperadrenergismo (ex: tireotoxicose) podem ajudar a normalizar a pCO2. Outra medida classicamente recomendada na síndrome da hiperventilação aguda é pedir ao paciente que respira num saco plástico - isso aumenta a pCO2 por aumentar a fração inspirada de pCO2."

Pegadinha de Prova!

Curiosamente, ao contrário do que muita gente pensa, **A ALCALOSE RESPIRATÓRIA CRÔNICA É O DISTÚRBIO ACIDOBÁSICO MAIS COMUM DO PACIENTE CRÍTICO!** As graves alterações cardiopulmonares que essa população de doentes geralmente apresenta, bem como a própria ventilação mecânica prolongada, com frequência resultam neste problema.

OUTRO GRUPO QUE COMUMENTE APRESENTA ALCALOSE RESPIRATÓRIA CRÔNICA SÃO AS GESTANTES. O aumento da progesterona aumenta o drive ventilatório reduzindo a pCO2 em torno de 5-10mmHg. Logo, a alcalose respiratória crônica faz parte do conjunto de alterações fisiológicas do organismo materno.

Também não podemos esquecer dos **HEPATOPATAS CRÔNICOS GRAVES**. Na cirrose avançada, por motivos pouco compreendidos, é comum ocorrer **hiperventilação e hipocapnia sustentadas.**

Pegadinha de Prova!

Um distúrbio compensado não necessariamente traz o PH para a faixa normal... **MAS A EXCEÇÃO SE ENCONTRA AQUI!**

> Como vimos, uma alcalose respiratória crônica prolongada (semanas) representa a única exceção à regra da resposta compensatória: se os rins forem saudáveis, a excreção de bicarbonato pode ser tamanha que o pH pode ser trazido de volta à faixa de normalidade (mas isso é raro).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

ENDOCRINOLOGIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. DIABETES MELLITUS

Definições:

→ Distúrbio do METABOLISMO INTERMEDIÁRIO.

- **Insulina:** hormônio **ANABÓLICO**
- **Glucagon, GH, cortisol**: hormônios **CATABÓLICOS**

→ DM: **HIPOINSULINISMO** (s/ insulina ou resist. periférica) + **HIPERGLICEMIA.**

Classificação:

Tipo 1

"Sintomático + outras doenças autoimunes presentes (ex: doença de Hashimoto, doença celíaca, vitiligo, etc)"

- **HIPOINSULINISMO ABSOLUTO**
- **PEPTÍDEO C INDETECTÁVEL** (é o grande marcador da destruição completa das ilhotas pancreáticas! Deve estar indetectável ou < 0,1).
- **GENÉTICO/AUTOIMUNE**
  - ✓ **HLA DR3-DR4**

Polimorfismos nos genes da insulina, CTL-4, receptor de IL-2A e PTPN22 também estão relacionados. A concordância entre gêmeos monozigóticos se situa entre 40-50%. Embora o risco de desenvolver DM1 seja 10x maior em parentes de pacientes com este tipo de diabetes, o risco em si é baixo (3-4% se os pais são diabéticos) e a maioria dos portadores de DM1 não tem parentes de primeiro grau com a doença.

  - ✓ **ANTICORPOS ANTI- ICA (INSULINA, GAD, IA2, ZnT8...)**

Eles podem aparecer meses ou anos antes do diagnóstico clínico e em até 90% dos indivíduos quando se detecta a hiperglicemia.

- Paciente geralmente **< 30 ANOS, MAGRO**

- Recentemente, 3 fases foram definidas com base na progressão da disfunção da célula beta pancreática e valores de glicemia:

ESTADIAMENTO DO DM TIPO 1

	ESTÁGIO 1	ESTÁGIO 2	ESTÁGIO 3
Estágio	> Autoimunidade > Normoglicemia > Pré-sintomático	> Autoimunidade > Disglicemia > Pré-sintomático	> Surgimento de hiperglicemia > Sintomático
Critério Diagnóstico	> Múltiplos anticorpos > Sem glicemia de jejum alterada ou intolerância	> Múltiplos anticorpos >Disglicemia: GJ alterada e/ou intolerância > HbA1c 5,7-6,4% ou aumento ≥ 10%	> Sintomas clínicos > Critérios para diabetes

SUBCLASSIFICAÇÃO DO DM TIPO 1

Pode ainda ser subclassificado em **1A e 1B**.

- ✓ O **1A** seria predominante em caucasianos, com natureza **AUTOIMUNE** (presença de anticorpos);
- ✓ O **1B** seria mais comum em negros e asiáticos, de natureza mais **IDIOPÁTICA.**

OUTRAS ASSOCIAÇÕES DO DM TIPO 1

O DM1 pode se associar também a outras endocrinopatias autoimunes, configurando a **SÍNDROME DE SCHIMIDT**, ou **SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE TIPO II**: **DOENÇA DE ADDISON + HIPOPARATIREOIDISMO + CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA + TIREOIDITE DE HASHIMOTO + DM1.**

Então, no tipo 1...

*E um quadro que **GERALMENTE SE INICIA ANTES DOS 20 ANOS** (tipicamente entre 10-15 anos), de forma **ABRUPTA e SINTOMÁTICA** (emagrecimento, poliúria, polidipsia). A glicemia geralmente supera os 200mg/dl. Os autoanticorpos costumam ser positivos e **OS NÍVEIS SÉRICOS DE PEPTÍDEO C SÃO BAIXOS (< 0,1mg/dl) OU INDETECTÁVEIS.** Praticamente todos os pacientes são **MAGROS** e **NÃO RESPONDEM AOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS**. Sem insulina, acabam evoluindo para **CETOACIDOSE DIABÉTICA.***

Tipo 2

"Assintomático + complicações tardias"

- **RESISTÊNCIA PERIFÉRICA À INSULINA**
- **GENÉTICO (!)/AMBIENTAL**
- Paciente **> 45 ANOS, OBESO**

Obs: note que **AMBOS TÊM INFLUÊNCIA GENÉTICA!**

"DM2, ainda por cima, é o mais genético de todos!"

Então, no tipo 2...

*Aqui temos um quadro que **GERALMENTE SE INICIA APÓS OS 45 ANOS**, de forma **INSIDIOSA E ASSINTOMÁTICA**. **OS SINTOMAS SÃO TARDIOS**, quando a glicemia alcança níveis acima de 200mg/dl. **OS AUTOANTICORPOS SÃO NEGATIVOS E OS NÍVEIS SÉRICOS DE PEPTÍDEO C ESTÃO ACIMA DE 0,1MG/DL**. Cerca de 80% têm **OBESIDADE.** A maioria (mesmo os magros) **RESPONDE AOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS**. A cetoacidose é menos comum, mas espera-se uma frequência maior de **ESTADO HIPERGLICÊMICO HIPEROSMOLAR.***

Outros Tipos

→ **DM GESTACIONAL**

É representado pela resistência à insulina e intolerância à glicose que se desenvolvem no **SEGUNDO/TERCEIRO TRIMESTRE** da gravidez. Esse dado é importante, uma vez que a ADA recomenda que o diabetes diagnosticado dentro do primeiro trimestre seja classificado como pré-gestacional (preexistente). **A maioria das mulheres com DMG volta aos níveis normais de tolerância à glicose no pós-parto**, mas tem um **risco (35-60%) de desenvolver doença nos próximos 10-20 anos.** Além disso, **crianças nascidas de uma mãe com DMG também têm um aumento no risco de desenvolver síndrome metabólica e DM2 mais tardio na vida.**

→ **TIPOS ESPECÍFICOS** (alterações genéticas, endocrinopatias, medicações, etc)

LADA

"Diabetes Autoimune de Aparecimento Tardio no Adulto"

→ É como se fosse o **DIABETES TIPO 1 EM ADULTOS**!

- ✓ São indivíduos com DM autoimune, mas cuja destruição das ilhotas pancreáticas evolui de forma mais lenta e tardia. No início do quadro, alguns até respondem aos antidiabéticos orais, por meio das células beta que ainda não foram destruídas. Porém, ao longo dos próximos meses, a regra é a dependência de insulina.

MODY

"Diabetes de Início da Maturidade que se Apresenta no Jovem"

→ É como se fosse o **DIABETES TIPO 2 EM JOVENS**!

- ✓ Esses pacientes controlam a doença sem insulina durante um período de, pelo menos, 2 anos, e apresentam níveis significativos de peptídeo C. O mais comum é o MODY 3, cujo gene alterado é o HNF-1-alfa, levando a uma secreção anormal de insulina. O segundo tipo é o MODY 2, cujo gene alterado é o da glicoquinase (GCK), um sensor de glicose. Os demais 4 tipos são raros.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES

DEFEITOS GENÉTICOS NA FUNÇÃO DAS CÉLULAS BETA
MODY 1 (defeitos no gene HNF4A)
MODY 2 (defeitos no gene GCK)
MODY 3 (defeitos no gene HNF1A)
MODY 4 (defeitos no gene IPF1)
MODY 5 (defeitos no gene HNF1B)
MODY 6 (defeitos no gene NEUROD1)
Diabetes Neonatal Transitório
Diabetes Neonatal Permanente
DM mitocondrial
Outros
DEFEITOS GENÉTICOS NA AÇÃO DA INSULINA
Resistência à insulina do tipo A
Leprechaunismo
Síndrome de Rabson-Mendenhall
DM lipoatrófico
Outros
DOENÇAS DO PÂNCREAS EXÓCRINO
Pancreatite
Pancreatectomia ou trauma
Neoplasia
Fibrose cística
Pancreatopatia fibrocalculosa
Outros
ENDOCRINOPATIAS
Acromegalia
Síndrome de Cushing
Endocrinopatias
Glucagonoma
Feocromocitoma
Somatostinoma
Aldosteronoma
Outros

INDUZIDO POR MEDICAMENTOS OU AGENTES QUÍMICOS
Determinadas toxinas
Pentamidina
Ácido nicotínico
Glicocorticoides
Hormônio tireoidiano
Diazóxido
Agonistas beta-adrenérgicos
Tiazídicos
Interferon
Outros
INFECÇÕES
Rubéola congênita
Citomegalovírus
Outros
FORMAS INCOMUNS DE DM AUTOIMUNE
Síndrome de Stiff-Man
Anticorpos antirreceptores de insulina
Outros
OUTRAS SÍNDROMES GENÉTICAS POR VEZES ASSOCIADAS A DM
Síndrome de Down
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Turner
Síndrome de Wolfram
Ataxia de Friedreich
Coreia de Huntington
Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
Distrofia miotônica
Síndrome de Prader-Willi
Outros

- Além disso, pesquisadores escandinavos têm sugerido um **novo esquema para a classificação de diabetes.** Essa nova classificação pode melhorar nos próximos anos a abordagem e as orientações dadas aos pacientes.

Grupo	Nome Proposto	N (%)	CARACTERÍSTICA
1	**Diabetes Autoimune Grave** (**SAID** – Severe Autoimmune Diabetes)	**6,4%**	Corresponde ao atual Diabetes tipo 1 e LADA, caracterizado pelo aparecimento em idade mais jovem, pacientes mais magros, com controle metabólico ruim, deficiência na secreção de insulina, anticorpos positivos
2	**Diabetes com severa deficiência de insulina**, (**SIDD** – Severe Insulin-Deficient Diabetes)	**17,5%**	Pacientes jovens, sem problemas relacionados ao peso, mas com insuficiência de insulina sem origem autoimune (anticorpos negativos), controle metabólico ruim. Grupo com maior incidência de retinopatia.
3	**Diabetes com severa resistência à insulina** (**SIRD** – Severe Resistant Diabetes)	**15,3%**	Pacientes com alta resistência à insulina, IMC mais elevado, com maior incidência de doença renal do diabetes.
4	**Diabetes ligeiramente associada à obesidade** (**MOD** – Mild Obesity-related Diabetes)	**21,6%**	Pacientes com obesidade, idade mais jovem, porém sem resistência à insulina
5	**Diabetes da meia idade** (**MARD** – Mild Age Related Diabetes)	**39,1%**	Paciente de meia idade com tendência a ter doença mais amena e alterações metabólicas discretas

DIABETES VIRAL

Infecções virais têm sido relacionadas à destruição das ilhotas pancreáticas e DM, embora sejam uma causa extremamente rara. Uma forma de início agudo de diabetes tipo 1 - denominado diabete fulminante - foi observada no Japão e pode estar justamente relacionada a uma infecção viral das ilhotas.

Diagnóstico (ADA):

1. **GLICEMIA DE JEJUM ≥ 126 OU**
2. **GLICEMIA 2H PÓS-TOTG ≥ 200* OU**
3. **HBA1C ≥ 6,5% OU**
4. **GLICEMIA ALEATÓRIA ≥ 200 + SINTOMAS (4P'S)**

*** Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o diagnóstico requer dois testes anormais na mesma amostra ou em duas amostras diferentes.**

*** Em situações de turnover anormal das hemácias, como na gestação, transfusão ou perda sanguínea recentes e algumas anemias, apenas a glicemia deve ser utilizada como critério.**

Observe que tivemos uma mudança recente na diretriz da ADA, permitindo o diagnóstico com 2 testes anormais na mesma amostra. Se forem usadas 2 amostras (que pode ser usado o mesmo teste anterior ou outro teste), a recomendação é de que não haja atraso na sua solicitação.

Obs 1: glicemia CAPILAR, isoladamente, não faz diagnóstico!

Obs 2: não precisa ser testes diferentes em 2 ocasiões para dar o diagnóstico! Pode ser, por exemplo, GJ + GJ, mas também pode ser GJ + TOTG ou GJ + HbA1C. Ou seja, **dois testes distintos de uma mesma amostra!**

Obs 3: se 1 teste normal + 1 alterado = escolher o alterado e repetir!

Obs 4: se o teste alterado acima estiver normal = ACOMPANHAR e repetir o teste em 3-6 meses.

Pré-Diabetes

1. **GLICEMIA DE JEJUM 100-125 ("GJ ALTERADA").**
2. **GLICEMIA PÓS PRANDIAL OU TOTG (2H) 140-199 ("INTOLERÂNCIA À GLICOSE")**
3. **HBA1C 5,7-6,4%**

- ✓ Uma vez classificados como pré-diabéticos, estes pacientes devem ser **MONITORADOS PELO MENOS ANUALMENTE**. Segundo o Consenso de Diagnóstico e Abordagem de Pré-Diabéticos da American College, essa monitorização poderia ser feita com **TOTG E ALBUMINÚRIA ANUALMENTE E GLICEMIA DE JEJUM, HBA1C E LIPIDOGRAMA SEMESTRALMENTE.**

- ✓ A **METFORMINA DEVE SER CONSIDERADA**, especialmente naqueles com **MENOS DE 60 ANOS, IMC > 35 E/OU MULHERES COM HISTÓRIA PRÉVIA DE DIABETES GESTACIONAL. OBS:** cabe ressaltar que o uso prolongado de metformina pode levar à deficiência de vitamina B12 e medidas periódicas devem ser consideradas, em especial para aqueles que tenham anemia ou neuropatia.

- ✓ O importante é sempre reconhecermos que este grupo de pacientes apresenta **MAIOR RISCO DE DESENVOLVER DM2 (25-40% DENTRO DE 5 ANOS) E DOENÇAS CARDIOVASCULARES.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

RASTREAMENTO

De acordo com a ADA, o rastreamento para DM **PODE SER REALIZADO COM GLICEMIA DE JEJUM, TOTG 75 (2H) OU HBA1C.** **Caso o teste esteja normal**, ele deve ser **repetido dentro de 3 anos**. Atualmente, o rastreamento se encontra indicado nas seguintes situações:

1. QUALQUER PESSOA A PARTIR DOS 35 ANOS
2. IMC > 25 ou > 23 EM ASIÁTICO (independente da idade) e, pelo menos, um dos fatores de risco.

FATORES DE RISCO PARA DM

> História familiar de DM em parente de 1º grau
> Etnicidade de risco (negros, latinos, nativos americanos, asiáticos, moradores de ilhas do Pacífico)
> Hipertensos
> Dislipidêmicos (HDL < 35 e/ou TG > 250)
> Sedentarismo
> SOP
> História de doença cardiovascular
> Mulheres diagnosticadas com DM gestacional
> Outras condições associadas à resistência insulínica (acantose, obesidade mórbida)

- **NÃO ESQUECA!** Se os exames de rastreio estiverem normais, podemos repetir a cada 3 anos.

ATENÇÃO!

- A ADA também passou a disponibilizar aos pacientes um questionário **(ADA RISK TEST)** baseado em **7 critérios***, em que a pontuação acima de 5 pontos traduziria um risco mais elevado, indicando a necessidade de procurar assistência médica para obter a testagem necessária.

(*) Variáveis do teste: idade, sexo, história familiar, histórico de diabetes gestacional prévio, atividade física/sedentarismo, peso e história de HAS.

USPSTF

- Segundo essa entidade, o rastreio está indicado:
  - ✓ Idade entre 40-70 anos (e não 45!) + Sobrepeso ou Obesidade (não precisa ter outros fatores de risco).

RASTREAMENTO DE DM PÓS-TRANSPLANTE

Recentemente, tivemos a inclusão do rastreamento para diabetes pós-transplante de órgão sólido (do inglês NODAT – New Onset Diabetes Mellitus After Transplantation), com o paciente em regime imunossupressor estabilizado e na ausência de infecção aguda. O TOTG seria o exame preferencial.

METAS GLICÊMICAS E MONITORAMENTO DA GLICEMIA

- O parâmetro mais utilizado é a **HEMOGLOBINA GLICADA.** Ela deve ser solicitada pelo menos 2x/ano ou a cada 3 meses naqueles que não atingirem o alvo terapêutico ou que tenham alterado seu esquema terapêutico. Mesmo assim, não é um marcador perfeito, pois está sujeito a fatores que alteram a sobrevivência das hemácias: valores falsamente elevados quando o turnover é baixo (ex: anemias carenciais) ou reduzidos quando o turnover está aumentado (ex: hemólise, anemias carenciais em tratamento e uso de EPO).

PRINCIPAIS FATORES QUE PODEM INTERFERIR COM O RESULTADO DA HB GLICADA

CONDIÇÃO	ALTERAÇÃO ESPERADA
Anemia hemolítica **Estados hemorrágicos** **Hipervitaminoses C e E**	Redução
Anemia carencial (ferro, B12 ou folato) **Gravidez tardia (deficiência de ferro)** **Aumento de TG, BTF e ureia**	Aumento
Hemoglobinopatias	Aumento ou redução

Nos pacientes com diabetes diagnosticado há pouco tempo, elevada expectativa de vida e sem doença cardiovascular significativa, **níveis mais baixos podem ser considerados (HbA1C < 6,5%).** Por outro lado, **em alguns grupos devemos ter mais cautela (HbA1C < 8% ou mais, dependendo do caso),** entre os quais se incluem aqueles com **diabetes de longa duração, história conhecida de hipoglicemia grave, complicações micro e macrovasculares avançadas e idade elevada.** **Curiosidade:** de posse da HbA1c, ainda podemos transformar seus valores na forma de glicemia média estimada (GME = 28,7 x HbA1c - 46,7).

ALVOS GERAIS PARA O CONTROLE DA GLICEMIA CAPILAR (ADA)

1. GLICEMIA CAPILAR PRÉ PRANDIAL: 80-130
2. GLICEMIA CAPILAR PÓS-PRANDIAL: < 180

ALVOS GERAIS PARA O CONTROLE DA GLICEMIA CAPILAR (ADA) EM HOSPITALIZADOS

1. SEM DOENÇA CRÍTICA: GLICEMIA PRÉ-PRANDIAL < 140 E ALEATÓRIA < 180
2. COM DOENÇA CRÍTICA: < 140-180*

* Embora a hiperglicemia esteja associada a maior risco de complicações e aumento da mortalidade, estudos multicêntricos como o **NICE-SUGAR** mostraram que pacientes hospitalizados, quando submetidos a controle intensivo da glicemia, apresentavam mais desfechos desfavoráveis - implicava também expor a um maior risco de hipoglicemia!

* Deve-se iniciar protocolo de insulina intravenosa regular (associado à dieta enteral ou reposição de SG) para valores > 180mg/dl. Níveis mais rigorosos (110-140mg/dl) podem ser aplicados em casos selecionados, desde que não haja desenvolvimento de hipoglicemia.

Contudo, **outros pontos como a hipoglicemia e a variabilidade glicêmica também precisam ser avaliados**. Dessa forma, dispomos de **outros métodos capazes de verificar as flutuações da glicemia ao longo do dia, que são**: o automonitoramento domiciliar da glicemia capilar (**AMGC**); o sistema de monitoramento contínuo da glicose em líquido intersticial (**SMCG**); e o sistema flash de monitoramento da glicose (Flash Glucose Monitoring, **FGM**). Seguem os principais detalhes dos últimos três:

- **AMGC:** utiliza um glicosímetro (faixa de medição de 10-600mg/dl). É preconizado para pacientes com todos os tipos de diabetes. Para pacientes em uso de múltiplas injeções de insulina ou sistema de infusão contínua, deve ser realizado no mínimo 4x ao dia, geralmente antes das refeições e ao deitar. Também deve ser recomendado antes da condução de veículos e da prática de atividade física mais intensa. Ainda não há consenso sobre a utilização em pacientes com DM2 tratados apenas com antidiabéticos orais.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **SMCG:** funciona com a implantação de um sensor no tecido subcutâneo (semelhante ao cateter de uma bomba de insulina), que transmite informações a um aparelho monitor (semelhante ao Holter para as arritmias cardíacas). A glicose é medida a cada 10 segundos, sendo as médias armazenadas a cada 5 minutos. Pode ser utilizado por um período limitado (geralmente, 72 horas), para avaliação retrospectiva do perfil glicêmico, ou por tempo indeterminado, como parte do tratamento. Caro e indisponível no sistema público. Atualmente, seu uso pode ser recomendado nos pacientes com DM1 que demonstrem adesão satisfatória ao tratamento, afim de reduzir a HbA1c em casos selecionados (boa motivação, boa adesão e incapacidade de chegar a < 7%), assim como a casos de hipoglicemias frequentes ou assintomáticas e noturnas.
- **FGM:** sistema para a medida da glicemia intersticial a cada minuto, com base em um sensor de glicose inserido no braço, em que o paciente deve passar o leitor ("escanear") por cima dele. O leitor, por sua vez, comunica-se com um computador, que faz os gráficos. É o padrão outro. Não necessita de calibração (é feita na fábrica) e dura 14 dias, podendo ser um grande substituto para a medida da GC nos próximos anos.

COMPARAÇÃO DAS 3 POSSIBILIDADES DE MEDIÇÃO DA GLICEMIA

Tabela 1. Comparação das três possibilidades de medição da glicemia.

Características	AMGC	SMCG	FGM
Número de testes	Limitado	Virtualmente sem limites	Virtualmente sem limites
Fluido utilizado	Capilar	Intersticial	Intersticial
Acurácia	Boa	Boa	Boa
Facilidade de interpretação	Fácil	Difícil	Fácil
Dependência do usuário	Sim	Sim	Não
Motivação requerida	Sim	Sim	Mínima
Habilidades necessárias para o uso	Sim	Sim	Sim, mínima
Disponibilidade imediata dos resultados	Sim	Não	Não
Ligação com bomba de insulina	Sim	Sim	Não

AMGC: automonitoramento da glicemia capilar; SMCG: sistema de monitoramento contínuo da glicose; FGM: sistema flash de monitoramento da glicose.
Fonte: adaptada de Kalra e Gupta, 2015.[9]

AFERIÇÃO DA HBA1C (POC)

Outra possibilidade na monitorização, já bem validada pelas sociedades de diabetes, é a aferição da Hb1Ac obtida pela coleta de uma pequena gota de sangue no local do atendimento (POC – Point Of Care). O teste auxilia na tomada de decisão, sem a necessidade de aguardar o resultado laboratorial.

Tratamento:

- Terapia nutricional: não existe nenhum percentual ideal de calorias de carboidratos, proteínas ou gorduras que possa ser aplicado de modo genérico. A abordagem é individualizada.

Atividade física: atividade **aeróbica de moderada intensidade (50-70% da FC máxima) por pelo menos 150 minutos/semana**. Deve ser dividida em pelo menos 3 dias da semana, sem que se fique 2 dias consecutivos sem se exercitar. Exercícios de resistência (ex: musculação) devem ser encorajados a pelo menos 2x/semana.

Controle da hipertensão:

PA < 130 x 80: em **mais jovens, com albuminúria aumentada e na presença de risco cardiovascular mais elevado**;
PA < 140 x 90: em pacientes com **risco cardiovascular baixo**.

Antiplaquetários:

Alguns estudos randomizados demonstraram o benefício sobre desfechos cardiovasculares com a utilização de AAS (75-162mg/dia) ou, nos alérgicos, do clopidogrel (75mg/dia). A recomendação atual é:

- ✓ **Profilaxia Secundária:** indicada para **TODOS OS DIABÉTICOS COM HISTÓRIA DE DOENÇA CARDIOVASCULAR.** A combinação AAS + clopidogrel deve ser considerada durante 1 ano naqueles que apresentaram uma síndrome coronariana aguda.
- ✓ **Profilaxia Primária: INDICAÇÃO BASTANTE QUESTIONADA NOS ÚLTIMOS ANOS**, com a ideia crescente de que não deve ser indicada de forma rotineira em diabéticos, sobretudo nos idosos. **A INDICAÇÃO FICA APENAS PARA AQUELES COM RISCO CARDIOVASCULAR AUMENTADO**, que segundo a ADA seriam **HOMENS OU MULHERES COM IDADE > 50 ANOS E, PELO MENOS, UM IMPORTANTE FATOR DE RISCO ADICIONAL** (história familiar, hipertensão, tabagismo, dislipidemia, albuminúria).

Outras medidas:

Outro ponto importante é o reconhecimento de determinadas infecções imunopreveníveis que podem ser mais comuns e mais graves nesses pacientes. Sendo assim, pacientes com DM apresentam indicação de receber **VACINA CONTRA INFLUENZA E ANTIPNEUMOCÓCICA**. A imunização para gripe, por exemplo, mostrou redução em 54% do número de hospitalizações e em 58% de taxa de mortalidade.

DIABETES TIPO 1 - TRATAMENTO

INSULINOTERAPIA (0,5-1 U/KG/DIA) (!!!)

Entendendo a secreção fisiológica...

SECREÇÃO BASAL:

→ **Ação lenta/prolongada**

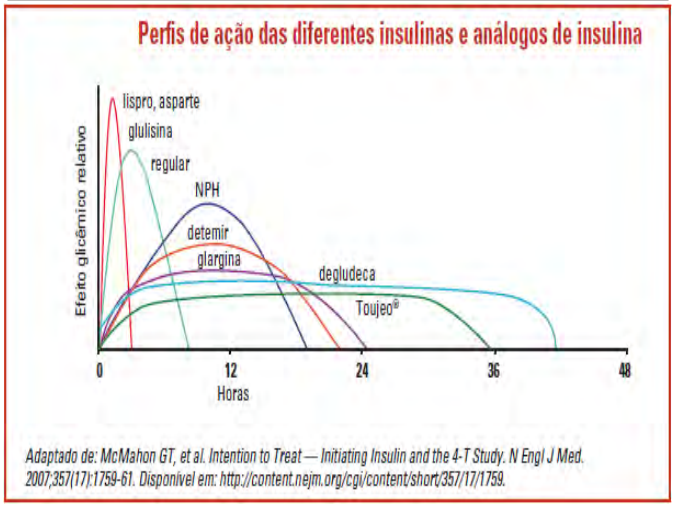
- ✓ **NPH:** 2x/dia (antes do café e de dormir)
- ✓ **Glargina/Detemir** 1x/dia (dose única)

PICO PÓS-PRANDIAL:

→ **Ação rápida/imediata**

- ✓ **Regular:** 30m antes da refeição
- ✓ **Lispro/Aspart/Glulisina:** no momento da refeição

	REPRESENTANTES	INÍCIO	DURAÇÃO
ULTRARRÁPIDA	LISPRO, ASPART, GLULISINA	5 MINUTOS	4 HORAS
RÁPIDA	REGULAR	30 MINUTOS	6 HORAS
AÇÃO INTERMEDIÁRIA	NPH	2 HORAS	12 HORAS
AÇÃO LENTA	GLARGINA, DETEMIR	2 HORAS	24 HORAS



Adaptado de: McMahon GT, et al. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. N Engl J Med. 2007;357(17):1759-61. Disponível em: http://content.nejm.org/cgi/content/short/357/17/1759.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TIPO	INÍCIO DA AÇÃO (Velocidade com que a insulina começa a trabalhar após a injeção)	PICO (Período em que a insulina é mais eficaz)	DURAÇÃO (Tempo em que a insulina age no organismo)	HORÁRIO PARA INJEÇÃO
BOLUS				
Ultrarrápida (Análogos Ultrarrápidos) Apidra® (Glulisina) Humalog® (Lispro) NovoRapid® (Asparte)	10-15 minutos	1-2 horas	3-5 horas	Deve ser injetada imediatamente antes das refeições.
Rápida (Insulina Humana Regular) Humulin® Novolin®	30 minutos	2-3 horas	6 horas e 30 minutos	Deve ser injetada entre 30 e 45 minutos antes do início das refeições.
BASAL				
Ação intermediária (NPH – humana) Humulin® N /Novolin® N	1-3 horas	5-8 horas	Até 18 horas	Frequentemente, a aplicação começa uma vez ao dia, antes de dormir. Pode ser indicada uma /duas ou três ao vezes ao dia. Não é específica para refeições.
Longa duração (Análogos lentos) Lantus® (Glargina) Levemir® (Detemir) Tresiba® (Degludeca)	1-4 horas	Sem pico	Lantus: até 24 horas Levemir:de 16 a 24horas Degludeca: > 24h	Frequentemente, a aplicação começa uma vez ao dia, antes de dormir. Lantus é utilizada uma vez ao dia, sendo aplicada sempre no mesmo horário. Levemir pode ser indicada uma ou duas vezes ao dia. Tresiba é utilizada sempre uma vez ao dia, podendo variar o horário da aplicação. Ambas as insulinas não são específicas para refeições.
PRÉ-MISTURADA				
Insulina pré-misturada regular Humulin® 70/30/Novolin® 70/30	10 a 15 minutos (componente R) e 1 a 3 horas (componente N)	30% da dose como insulina R e 70% da dose com insulina N	30% da dose como insulina R e 70% da dose com insulina N	Aplicada junto a uma ou mais refeições ao dia. Deve ser injetada de 30 a 45 minutos antes do início das refeições.
Insulina pré-misturada análoga NovoMix® 30 Humalog Mix® 25 HumalogMix® 50)	O número indica o percentual de ultrarrápida na mistura, o restante tem perfil de ação compatível com insulina N	Insulina ultrarrápida e insulina N (de acordo com a proporção do produto: 25, 30 ou 50% da dose de ultrarrápida)	Insulina ultrarrápida e insulina N (de acordo com a proporção do produto: 25, 30 ou 50% da dose de ultrarrápida)	Aplicada junto a uma ou mais refeições ao dia. Deve ser injetada de 0 a 15 minutos antes do início das refeições.

Esquemas:

ATENÇÃO!

Desde o clássico estudo DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), ficou definido que **A MELHOR ESTRATÉGIA PARA A PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES CRÔNICAS NO DM1 SERIA O TRATAMENTO INTENSIVO (BASAL-BOLUS).**

O ESTUDO DCCT: O DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) é um estudo clássico da endocrinologia, publicado em 1993, no qual se comparou tratamento intensivo do DM1 (bomba ou > 3 aplicações de insulina/dia, objetivando níveis glicêmicos próximos à normalidade) com o convencional (1-2 aplicações de insulina/dia, ausência de glicosúria e manutenção do peso). Os principais desfechos analisados eram incidência ou progressão de retinopatia diabética e outras complicações microvasculares. Foram incluídos 1.441 pacientes com DM1 de 13-39 anos, que não apresentavam complicações graves do DM, HAS, dislipidemia ou doença cardiovascular. O estudo teve um seguimento médio de 6,5 anos e foi interrompido pelo benefício apresentado no grupo intervenção.

APROXIMADAMENTE 40-60% DA DOSE TOTAL DEVE SER FORNECIDA COM INSULINA BASAL. O restante da dose de insulina se faz com as de ação rápida ou ultrarrápida, em forma de bolus de refeições e de correção.

A titulação da dose de insulina diária é realizada com base na glicemia de jejum e nos resultados das glicemias capilares ao longo do dia, pré e pós-prandiais. A dose de insulina NPH ao deitar é reajustada de acordo com a glicemia de jejum inicialmente; já as demais doses, de acordo com as glicemias pré-prandiais. Os ajustes de dose dos análogos glargina ou detemir devem ser realizados mediante o resultado da glicemia do desjejum e pelo menos a cada 5-7 dias. O ajuste das insulinas de ação rápida ou ultrarrápida é realizado com base no resultado das glicemias duas horas pós-prandiais, considerando-se o Fator de Sensibilidade (FS).

INSULINA BASAL

> **NPH, 2-4x ao dia*:** (1) antes do desjejum e ao deitar; (2) antes do desjejum, no almoço e ao deitar ou (3) antes do desjejum, no almoço, no jantar e ao deitar; **OU**

> **Glargina ou Degludeca**, 1x ao dia: (1) antes do desjejum, (2) no almoço, (3) no jatar ou (4) ao deitar; **OU**

> **Detemir,** 1 ou 2x ao dia: antes do desjejum e/ou no jantar e/ou ao deitar.

* A insulina **NPH**, **quando utilizada 3-4x ao dia**, **possibilita melhor controle metabólico quando usada 1-2x**. **Quando administrada 2x ao dia**, **normalmente se faz 2/3 da dose de manhã e 1/3 a noite.**

INSULINA BOLUS

> **Regular*** (ação rápida), administrada 30m antes das principais refeições; **OU**

> **Insulina de ação ultrarrápida**,** administrada 15m antes das principais refeições.

* A **insulina regular**, **quando aplicada 5 minutos antes das refeições**, **é menos eficaz do que quando aplicada 30-40 minutos antes**, devido ao seu perfil de ação.

** A administração dos **análogos de insulina ultrarrápida após a refeição** é **ao menos tão eficaz quanto a administração de insulina regular antes da refeição, podendo ser administrada dessa maneira.**

(*) Bolus de refeições e correções:

O ajuste de refeições é realizado pela contagem de carboidratos da refeição que se pretende comer, considerando a razão insulina-carboidrato (500/dose total diária de insulina). Se um paciente faz dose total de 50U de insulina, então a razão insulina-carboidrato será de 500/50, ou seja, 1U para cada 10g de carboidrato. O ajuste de correção se faz com base no resultado das glicemias 2h pós-prandiais, considerando-se o Fator de Sensibilidade (FS). O FS representa o quanto uma unidade de insulina reduz a glicemia (FS = 1.500/dose total de insulina ao dia, caso use insulina regular). Assim, nesse mesmo paciente que faz 50U de insulina, o fator de correção é 1500/50 = 30; isto é, 1U leva à redução de 30mg/dl na glicemia. Se a glicemia dele for então de 160mg/dl e quisermos reduzir para 100mg/dl, precisamos fazer 2U extra de insulina regular.

Ilustrando...

→ **Intensivo (múltiplas aplicações) – ESQUEMA DA PROVA!**

- **ESQUEMA 1** (50% NPH 2x/dia + 50% regular 3x/dia)
- **ESQUEMA 2** (50% glargina 1x/dia + 50% lispro 3x/dia) = a vantagem é a menor incidência de hipoglicemia!

→ **Bomba de infusão contínua**: é a terapia mais fisiológica disponível, sendo considerada a padrão-ouro. Como desvantagem, além do custo, necessita de acompanhamento por equipe habilitada, tem risco de obstruir (principal complicação) e de levar a infecções locais (devendo ser trocado o sítio de aplicação a cada 2-3 dias).

→ **Alternativas:**

- **PRAMLINTIDA** (análogo da amilina = peptídeo secretado pelo pâncreas no período pós-prandial que ajuda a insulina a agir e inibe a secreção de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico e levando a sensação de saciedade. É de administração subcutânea. Não causa hipoglicemia.)
- **TRANSPLANTE DE PÂNCREAS.** Seria mais uma opção no tratamento, com benefício maior para aqueles pacientes que apresentavam difícil controle glicêmico com a terapia padrão. Embora ainda não existam dados definitivos sobre a prevenção de complicações crônicas, ele está diretamente relacionado a melhora da qualidade de vida, oferecendo a possibilidade de uma dieta mais flexível, glicemia mais estável e interrupção de insulinoterapia e das medidas diárias da glicemia capilar. Como uma desvantagem comum às diversas formas de transplante, temos a necessidade de imunossupressão contínua e as complicações associadas. Como modalidades principais, temos:
  - ✓ **PÂNCREAS E RIM SIMULTANEAMENTE:** DM1 ou insulino-dependentes com insuficiência renal em diálise ou prestes a iniciar tratamento dialítico. É o tipo de transplante com os melhores resultados tanto em termos de sobrevida do enxerto como do paciente;
  - ✓ **PÂNCREAS APÓS RIM:** DM1 ou insulino-dependentes submetidos a transplante renal com sucesso com ClCr > 55-60 e que apresentem difícil controle glicêmico ou hipoglicemias assintomáticas. Pode ocorrer perda da função renal após o transplante em cerca de 25% dos pacientes. Não existem dados suficientes sobre melhora de complicações crônicas, da sobrevida e da qualidade de vida.
  - ✓ **PÂNCREAS ISOLADO:** DM1 ou insulino-dependentes com crises frequentes de descompensações (hipoglicemias e/ou hiperglicemias). Outra indicação seria para aqueles com problemas clínicos e emocionais advindos da insulinoterapia e que os tornem incapacitados para atividades cotidianas.
  - ✓ **TRANSPLANTE DE ILHOTAS:** modalidade ainda experimental, indicada a pessoas com DM1 com níveis glicêmicos bastante variáveis ou com quadros de hipoglicemia assintomática. Apesar de ser menos invasivo do que o transplante de órgão total, a demanda por alta tecnologia na purificação das ilhotas eleva bastante a dificuldade do procedimento.

O **PÂNCREAS ARTIFICIAL**, um recurso já aprovado pelo FDA, é um dispositivo pequeno e portáril com duas vias colocadas sobre a pele (uma para detecção dos níveis de glicose e a outra para infundir insulina e glucagon). Contudo, ainda é um aparelho basicamente experimental e restrito ao ambiente hospitalar.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Situações de prova... Em caso de alteração, o que ajustar?

PRÉ-CAFÉ	NPH NOITE
PRÉ-ALMOÇO	REGULAR MANHÃ
PRÉ-JANTAR	NPH MANHÃ
ANTES DE DORMIR	REGULAR NOITE

DIABETES TIPO 2 – TRATAMENTO

Drogas Disponíveis:

Como o paciente com DM2 mantém a secreção de insulina durante um bom tempo da sua doença, o tratamento inicial é baseado no uso de antidiabéticos orais, que podem ser divididos em 5 grupos principais:

(1) ↓RESISTÊNCIA INSULINA

→ BIGUANIDAS - METFORMINA (FÍGADO)

- ↓PESO (polêmico...)

- ATIVA A AMP-QUINASE

- RISCO DE ACIDOSE LÁTICA

- PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR

- NÃO USAR NAS "INSUFICIÊNCIAS" (CARDÍACA, HEPÁTICA, RENAL)

- INTOLERÂNCIA TGI (NÁUSEAS, DIARREIA...)

- REDUZ ABSORÇÃO DE VITAMINA B12

- ✓ **Efeitos Adversos:** além da intolerância gástrica (+ comum), existe uma rara e temida complicação, que é a acidose lática, decorrente do estímulo anaeróbico dos enterócitos, que geralmente só ocorre em pacientes predispostos (Cr > 1,4 ou TFG < 60-30, IC descompensada, hepatopatas, instabilidade hemodinâmica, hipoxemia, antes da realização de exames contrastados e hospitalizados). Estas são consideradas contraindicações formais ao uso. Contudo, alguns trabalhos mostram que a droga poderia ser utilizada com segurança em pacientes com ClCr > 30 e em pacientes com IC compensada. Recentemente, outro efeito adverso que vem recebendo destaque é o relacionado à redução na absorção de vitamina B12.
- ✓ **Uso Prático:** desde o estudo UKPDS, mostrou-se capaz de reduzir o risco de eventos cardiovasculares, sendo a droga de escolha para o tratamento inicial do DM2. A dose começa com 850mg/dua ou 500mg 2x/dia, junto com as refeições (para melhorar a tolerância). Após 5-7 dias, caso não haja intolerância TGI, passamos para 850mg 2x/dia antes das refeições. Caso o paciente apresente queixas, diminuir para dose prévia e aumentar a dose posteriormente. Procura-se alcançar a dose máxima, que seria de 1.000mg 2x/dia, dentro de 1-2 meses, embora algum benefício possa ser obtido com doses de até 2.550mg/dia (1cp de 850mg 3x/dia).

→ GLITAZONAS - PIOGLITAZONA (MÚSCULO)

- RETÉM SAL E AUMENTA O PESO

- NÃO USAR NA IC (RETÉM SÓDIO E ÁGUA)

- RISCO DE FRATURAS

- INDICAÇÃO (PRATICAMENTE ÚNICA): ESTEATOSE HEPÁTICA

- ✓ **Efeitos Adversos:** o principal é o aumento de peso (média de 2-3kg), necessitando de cuidado quando administrado nos obesos. O acúmulo de gordura é do tipo periférico, e não do tipo abdominovisceral. Outro efeito adverso é a retenção hidrossalina por aumentar a reabsorção de sódio e água no túbulo coletor cortical (onde age a aldosterona). Por conta disso, as glitazonas são contraindicadas em pacientes com IC grave, classes III e IV NYHA. Também são contraindicadas em casos de insuficiência hepática. Outro efeito que vem sendo valorizado é a relação de fraturas, sendo mais relevante em mulheres > 65 anos. Isso ocorre porque existem receptores para essas drogas no tecido ósseo capazes de afetar o seu processo de remodelamento e levar à desmineralização.
- ✓ **Uso Prático:** embora muito menos utilizada na prática em virtude de alguns dos seus efeitos adversos, pode ser considerada uma opção para adicionar à terapia oral com metformina, na ausência de contraindicação ou quando o peso do paciente não é uma preocupação relevante. A rosiglitazona, outro representante deste grupo, teve sua venda suspensa em diversos países desde 2010, após relatos de aumento do risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares.

(2) ↑SECREÇÃO INSULINA

→ SULFONILUREIAS – GLIBENCLAMIDA/GLICLAZIDA/GLIMEPIRIDA (SECREÇÃO BASAL) E GLINIDAS – NATE/REPAGLINIDA (↑SECREÇÃO PÓS-PRANDIAL)

- ↑PESO

- RISCO DE HIPOGLICEMIA

Sobre sulfonilureias...

- ✓ **Efeitos Adversos:** o principal é a hipoglicemia iatrogênica. Outro problema pode ser o ganho de peso, pelo efeito anabólico do aumento dos níveis séricos de insulina. As sulfonilureias estão contraindicadas na gravidez e em caso de insuficiência renal ou hepática. Quanto maior a geração, menor o risco de hipoglicemia e menor eliminação por via renal.
- ✓ **Uso Prático:** foram os primeiros antidiabéticos orais do mercado. Atualmente, devido ao aparecimento de outras medicações com mais benefícios e menos efeitos adversos, a utilização ainda frequente nos ambulatórios se deve ao baixo custo. As sulfonilureias possuem um "teto de dose", acima do qual, o efeito não mais aumenta. Por exemplo, para a glibenclamida, a faixa de dose vai de 2,5-20mg/dia.

Sobre glinidas...

- ✓ **Efeitos Adversos:** hipoglicemia iatrogênica e ganho de peso.
- ✓ **Uso Prático:** são drogas que têm como principal papel o controle da hiperglicemia pós-prandial e só podem ser administradas antes das refeições (a repaglinida é mais eficaz). Como apresentam rápida meia-vida, precisam ser administradas 3x/dia. Atualmente, são muito pouco utilizadas pelo custo bem mais alto que o das sulfonilureias, ao mesmo tempo que não oferecem mais benefícios sobre o controle glicêmico. A nateglinida não deve ser utilizada em caso de insuficiência renal ou hepática. A repaglinida, por ser metabolizada principalmente pelo fígado, poderia ser usada com mais segurança em pacientes renais crônicos. Elas seriam também uma opção em caso de alergia às sulfonilureias.

(3) ↓ABSORÇÃO GLICOSE

→ ACARBOSE (INIBIDOR DA ALFAGLUCOSIDASE)

- ↓GLICEMIA PÓS-PRANDIAL

- FLATULÊNCIA

- ✓ **Efeitos Adversos:** flatulência e diarreia. Está contraindicada na gravidez e em caso de insuficiência renal ou hepática.
- ✓ **Uso Prático:** a acarbose e as glinidas seriam as grandes drogas orais direcionadas para o controle da glicemia pós-prandial. No entanto, embora pudessem ser usadas como parte da terapia combinada com a metformina, os algoritmos de manejo da hiperglicemia das principais diretrizes nem citam mais a droga, por conta da menor eficácia, menor tolerância e custo mais elevado.

(4) INCRETINOMIMÉTICOS

→ INCRETINAS (↑INSULINA DEPENDENTE DA GLICEMIA) = INIBIDORES DA DPP-IV (GLIPTINAS) OU ANÁLOGOS DE GLP-1 (EXENATIDA, LIRAGLUTIDA, SEMAGLUTIDA)

- ↓PESO (ANÁLOGOS GLP-1) | NEUTRAS PARA O PESO (INIB-DPP4)

- APLICAÇÃO SUBCUTÂNEA (ANÁLOGOS GLP-1)

- SUPOSTAMENTE AUMENTA O RISCO DE PANCREATITE

- PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR

Sobre os inibidores da DPP-4...

- ✓ **Efeitos Adversos:** relatos esporádicos de urticária, angioedema e pancreatite.
- ✓ **Uso Prático:** como são drogas que aumentam a secreção de insulina apenas no estado de hiperglicemia (glicose-dependente), não alteram o peso corporal e constituem boas opções para terapia combinada com metformina. O custo ainda é um fator limitante, quando comparado às sulfonilureias.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Sobre os análogos da GLP-1...

- ✓ **Efeitos Adversos:** os gastrointestinais são frequentes. Alguns trabalhos iniciais traziam risco de pancreatite e tumores medulares da tireoide em animais, o que não se confirmou posteriormente.
- ✓ **Comentários:** uma grande vantagem deste grupo é a perda de peso e uma desvantagem seria a administração subcutânea. Entre os principais representantes, a liraglutida tem a vantagem de ser utilizada em dose única. Albiglutida e dulaglutida podem ser usadas até mesmo com uma dose semanal. O custo mais elevado e a falta de estudos que garantam sua segurança em longo prazo seriam pontos desfavoráveis. De todos, a liraglutida tem atualmente maior destaque, em virtude dos benefícios encontrados sobre a doença aterosclerótica.

(5) ↓REABSORÇÃO TUBULAR DE GLICOSE

→ Inibidores da SGLT (túbulo proximal) = DAPA, CANA, EMPAGLIFOZIN

- ↓PESO, ↓PA

- PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR

- CANDIDÍASE, ITU, POLIÚRIA

- ✓ **Efeitos Adversos:** candidíase vulvovaginal, infecções urinárias, depleção volêmica (glicosúria). Atenção para a função renal: empaglifozin e canaglifozin liberados quando ClCr > 45 e dapaglifozin quando ClCr > 60.
- ✓ **Uso Prático:** entre os grandes benefícios, temos a redução do peso e da PA, com baixa incidência de hipoglicemia. O empaglifozin tem recebido maior destaque em virtude do seu potencial benefício sobre o desfecho cardiovascular.

OUTRAS DROGAS MENOS USUAIS

Uma classe de drogas aprovada para o tratamento da hiperglicemia em pacientes com DM2 bem menos conhecida é a das **RESINAS SEQUESTRADORAS DE COLESTEROL**, também utilizadas no tratamento da dislipidemia. No entanto, por serem menos eficazes que as estatinas e apresentarem efeitos adversos indesejáveis como a constipação, caíram em desuso. Atualmente, um representante, o **COLESEVELAM**, foi aprovado para ser usado como monoterapia ou combinação. O mecanismo provável é a modulação do sistema das incretinas. Apesar da baixa redução glicêmica (queda de 0,5% da HbA1c), é uma opção válida pelo perfil não associado a manifestações sistêmicas e pela redução concomitante do LDL-colesterol. Como todas as resinas aumentam os triglicerídeos, essas drogas estão contraindicadas no caso de TG > 500 ou quando houver pancreatite relacionada à hipertrigliceridemia. Outra contraindicação é a obstrução intestinal. Mais outra classe é a dos agonistas dos receptores D2 da dopamina – em que a BROMOCRIPTINA é o representante aprovado para terapia em DM2. O mecanismo é uma provável alteração em neurotransmissores hipotalâmicos, levando a efeitos na oxidação de ácidos graxos e na produção hepática.

Situações de prova...

Hipoglicemia?	- Sulfoniluréias - Glinidas
↓Peso?	- Metformina (polêmico) - Análogo GLP-1 ("tides") - Inibidores SGTL2 ("glifozin")
↓Pós-prandial?	- Glinidas - Acarbose
Proteção CV	- Metformina - Análogo GLP1 (pp Liraglutide) - Inibidores SGLT2

Escolhendo o tratamento...

(1) METFORMINA + 2ª DROGA, SE:
Nefro/cardiopatia = **GLUTIDA ou GLIFOZINA**

HbA1c em 3-6 meses

(2) FORA DA META:

*Se	Associar...
Glicemia/obesidade	Qualquer, exceto sulfonilureia
Custo importa...	Sulfonilureia/glitazona

HbA1C em 3-6 meses

(3) FORA DA META:

+ 3ª Droga OU insulina basal

Então...

- **COMEÇAR COM: METFORMINA** (500 a 2250mg/dia, começando com baixas doses, devido efeitos gastrointestinais)
  - **Se Nefro/cardiopatia** = já iniciar com **GLUTIDA ou GLIFOZINA**

Reavaliar com Hb glicada a cada 3-6 meses. Se > 7:

Terapia Combinada (Segundo Agente)

Se após 3-6 meses de iniciada a monoterapia, CASO AINDA NÃO ESTEJA SENDO USADA UMA SEGUNDA DROGA, e não obtivermos resposta (HbA1C > ou igual 7%), DEVEMOS SEGUIR PARA A ADIÇÃO DE UM SEGUNDO AGENTE.

- De acordo com as diretrizes mais recentes, a escolha pela droga a ser adicionada deve pesar primariamente a presença de doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD), doença renal crônica (DRC) e/ou insuficiência cardíaca (IC).

- ✓ **NA PRESENÇA DE ASCVD PREDOMINANTE, DAREMOS PREFERÊNCIA AO AGONISTA GLP-1 OU INIBIDOR SGLT2. EM CASO DE DRC OU IC PREDOMINANTE, A ESCOLHA FICA PELO INIBIDOR SGLT2. (!!!)**

- De uma forma geral, ao escolhermos um medicamento de uma dessas classes, daríamos preferência àqueles que, até o momento, têm seu benefício mais efetivamente comprovado. No caso, seriam especificamente o **EMPAGLIFOZIN e o LIRAGLUTIDE.** Caso o controle glicêmico esteja adequado, mas o paciente ñ utilize as drogas com benefício CV comprovado, deve ser considerada a mudança no seu esquema terapêutico ou reajuste assim que o alvo não for mais atingido.

- **Em pacientes sem ASCVD, DRC ou IC, a escolha do segundo agente deve ser pautada em 3 fatores**: necessidade de evitar a hipoglicemia; ganho ponderal; e custo.

- ✓ **Para evitar a hipoglicemia:** preferência para **INIBIDOR SGLT2, AGONISTA GLP1, INIBIDOR DPP4 E GLITAZONAS.**
- ✓ **Preocupação maior com ganho de peso:** escolha entre **INIBIDOR SGLT2 E AGONISTA GLP1**.
- ✓ **Se o custo é o ponto principal: SULFONILUREIAS E GLITAZONAS**, em suas doses mínimas necessárias, devem ser consideradas. Nesse caso, medidas educacionais para minimizar a hipoglicemia e a perda de peso devem ser reforçadas.

Terapia Combinada (Terceiro Agente)

- Neste momento, para o paciente que já estava em uso dessas drogas, mas o controle glicêmico não foi alcançado, **devemos considerar inicialmente problemas na aderência ou mesmo um DM1.** Contudo, é realmente esperado que ao longo do tempo o paciente DM2 não consiga atingir o controle glicêmico com duas medicações. O problema é que **temos poucas evidências que nos auxiliam sobre como conduzir esse controle a partir de agora**.

- O princípio seria o mesmo adotado até aqui - **ACRESCENTAR UMA TERCEIRA OU QUARTA MEDICAÇÃO, RECONHECENDO QUE O EFEITO ESPERADO SERÁ MENOR, COM AUMENTO DO CUSTO E DO RISCO DE EFEITOS ADVERSOS.**

Terapia Combinada Injetável

- Neste momento, considerando o paciente em terapia combinada, **MANTEREMOS A METFORMINA E O INIBIDOR SGLT2 E ADICIONAREMOS DROGAS INJETÁVEIS COMO AGONISTA GLP1 E/OU INSULINA**. **Devido ao menor risco de hipoglicemia e de ganho ponderal, OS AGONISTAS DO RECEPTOR GLP1 SÃO HOJE AS DROGAS DE PREFERÊNCIA.** As principais limitações seriam a tolerância e o custo elevado. **Ao usar um agonista GLP1, suspendemos também a gliptina**. Caso esteja em uso de glitazonas e sulfonilureias, iremos suspender ou reduzir suas doses. **Não havendo controle adequado, ADICIONARÍAMOS A INSULINA.**

- Enfim, teríamos disponível ainda a **PRAMLINTIDA** (descrita no tratamento do DM1), um análogo sintético da amilina que pode ser utilizado de forma complementar à insulina.

- Cabe destacar que, embora a maioria dos pacientes necessite intensificar a terapia ao longo do tempo, **PARA ALGUNS (MÚLTIPLAS COMORBIDADES, IDADE AVANÇADA), PRECISAREMOS SEGUIR NA DIREÇÃO CONTRÁRIA, REDUZINDO A DOSE OU MESMO SUSPENDENDO A MEDICAÇÃO.**

Quando considerar começar DIRETAMENTE com insulina?

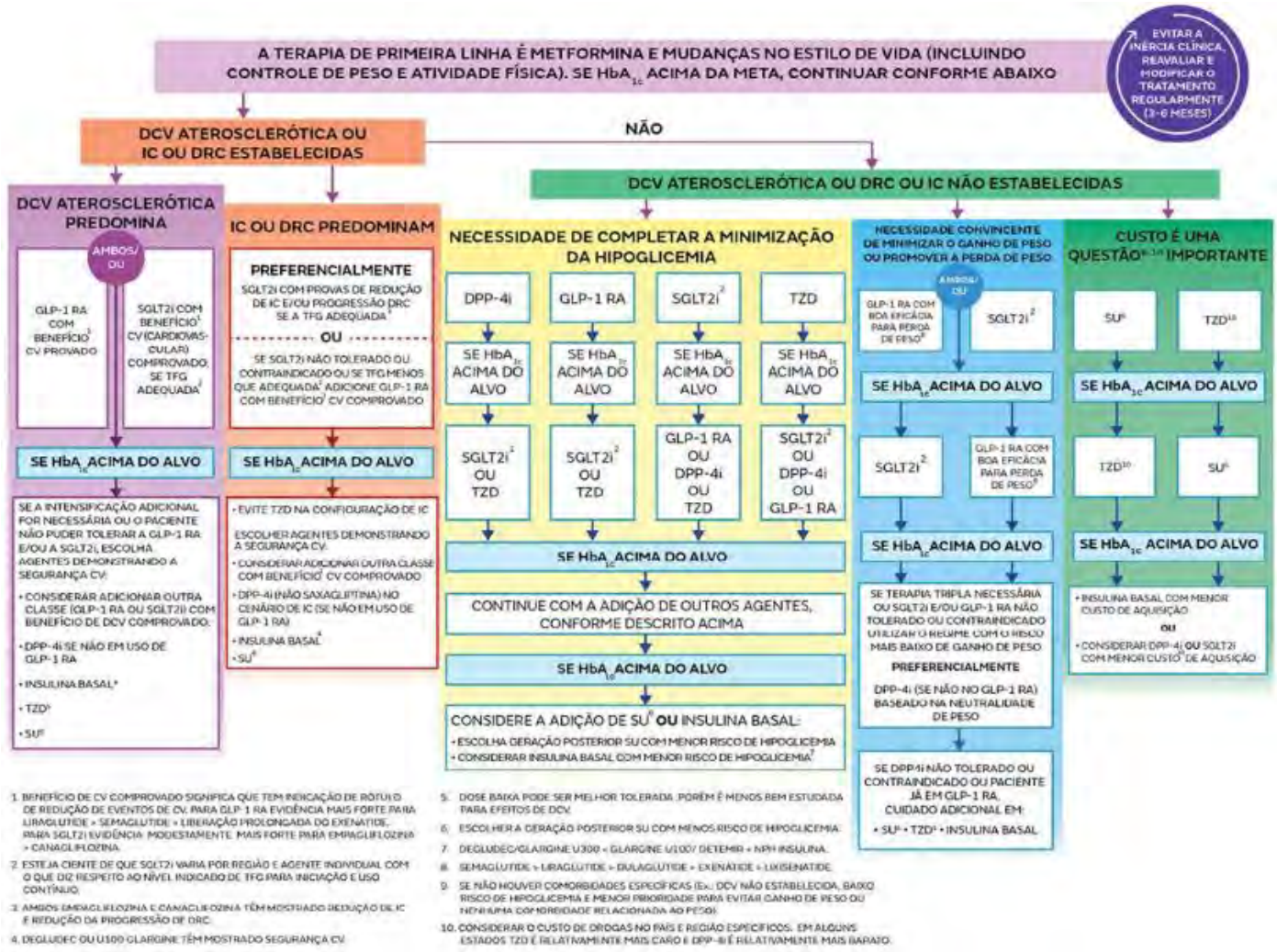
- HIPERGLICEMIA FRANCA (HBA1C ≥ 10%, GLICEMIA ≥ 300, SINTOMAS) → RISCO DE GLICOTOXICIDADE PANCREÁTICA!

- GRAVIDEZ

- ESTRESSE (CIRURGIA/INFECÇÃO)

- DOENÇA RENAL/HEPÁTICA AVANÇADA

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina



1. BENEFÍCIO DE CV COMPROVADO SIGNIFICA QUE TEM INDICAÇÃO DE RÓTULO DE REDUÇÃO DE EVENTOS DE CV. PARA GLP-1 RA EVIDÊNCIA MAIS FORTE PARA LIRAGLUTIDE > SEMAGLUTIDE > LIBERAÇÃO PROLONGADA DO EXENATIDE. PARA SGLT2i EVIDÊNCIA MODESTAMENTE MAIS FORTE PARA EMPAGLIFLOZINA > CANAGLIFLOZINA.
2. ESTEJA CIENTE DE QUE SGLT2i VARIA POR REGIÃO E AGENTE INDIVIDUAL COM O QUE DIZ RESPEITO AO NÍVEL INDICADO DE TFG PARA INICIAÇÃO E USO CONTÍNUO.
3. AMBOS EMPAGLIFLOZINA E CANAGLIFLOZINA TÊM MOSTRADO REDUÇÃO DE IC E REDUÇÃO DA PROGRESSÃO DE DRC.
4. DEGLUDEC OU U100 GLARGINE TÊM MOSTRADO SEGURANÇA CV.
5. DOSE BAIXA PODE SER MELHOR TOLERADA. PORÉM É MENOS BEM ESTUDADA PARA EFEITOS DE DCV.
6. ESCOLHER A GERAÇÃO POSTERIOR SU COM MENOS RISCO DE HIPOGLICEMIA.
7. DEGLUDEC/GLARGINE U300 < GLARGINE U100/ DETEMIR < NPH INSULINA.
8. SEMAGLUTIDE > LIRAGLUTIDE > DULAGLUTIDE > EXENATIDE > LIXISENATIDE.
9. SE NÃO HOUVER COMORBIDADES ESPECÍFICAS (EX.: DCV NÃO ESTABELECIDA, BAIXO RISCO DE HIPOGLICEMIA E MENOR PRIORIDADE PARA EVITAR GANHO DE PESO OU NENHUMA CONSIDERAÇÃO RELACIONADA AO PESO).
10. CONSIDERAR O CUSTO DE DROGAS NO PAÍS E REGIÃO ESPECÍFICOS. EM ALGUNS ESTADOS TZD É RELATIVAMENTE MAIS CARO E DPP-4i É RELATIVAMENTE MAIS BARATO.

Medicamentos	Como tomar	Como agem	Efeitos colaterais
Biguanidas Metformina Metformina XR	Duas a três tomadas ao dia, preferencialmente junto às refeições.	Diminui a quantidade de glicose liberada pelo fígado	Desconforto abdominal, diarreia. A apresentação de liberação prolongada (XR) causa menos efeitos gastrointestinais.
Sulfonilureias Clorpropamida Glibenclamida Glipizida Gliclazida Gliclazida MR Glimepirida	Uma a duas tomadas ao dia, junto às refeições.	Estimula o pâncreas para liberar mais insulina.	Hipoglicemia e ganho de peso
Meglitinidas Repaglinida Nateglinida	Três tomadas ao dia. Devem ser tomados com as refeições. Se você pular uma refeição, ignore a dose.	Estimula o pâncreas para liberar mais insulina logo após uma refeição.	Hipoglicemia e ganho discreto de peso.
Glitazonas Pioglitazona	Uma tomada ao dia.	Maior sensibilidade aos efeitos da insulina.	Retenção hídrica, anemia, ganho de peso, insuficiência cardíaca e maior risco de fraturas.
Inibidores da alfaglicosidase Acarbose	Três tomadas ao dia.	Retardo da absorção de carboidratos.	Meteorismo (aumento de gases intestinais), flatulência e diarreia.
Gliptinas (inibidores da DPP-4) Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina Alogliptina	Uma a duas tomadas ao dia.	Aumento da síntese e secreção de insulina.	Os mais comuns são: faringite (infecção de garganta), infecção urinária, náuseas e cefaleia.
Inibidores SGLT2 Dapagliflozina Empagliflozina	Uma tomada ao dia.	Inibe a reabsorção de glicose nos rins, aumentando, assim, a liberação do excesso de glicose na urina.	Infecção genital, infecção urinária, poliúria (aumento da quantidade e frequência da urina)

FENÔMENO DO ALVORECER → HIPERGLICEMIA MATINAL POR ↑CONTRAINSULÍNICOS

EFEITO SOMOGYI → HIPOGLICEMIA DE MADRUGADA + HIPERGLICEMIA MATINAL DE REBOTE

"Destas, uma que adora cair em prova é a alteração da glicemia pré-café! É uma glicemia programada fisiologicamente para dar problema... Lembra que logo ao acordar a gente tem um pico de cortisol, hormônio contrainsulínico que gera aumento da glicose! Então, o grande problema que temos aqui é a hiperglicemia matinal! Dois fenômenos podem provocar isso... Ou o chamado 'fenômeno do alvorecer', que consiste justamente na ação desses hormônios contrainsulínicos (manhã desprotegida), porque pode acabar a ação a NPH da noite; ou o chamado 'efeito Somogyi', caracterizado por uma hipoglicemia na madrugada. O paciente faz a NPH às 18h e quando chega 3h da manhã ocorre o pico dessa NPH, sendo que o paciente pode não ter comido nada... E a hipoglicemia gera imediatamente a liberação contrainsulínica de rebote, que evolui para uma hiperglicemia de manhã... Então, é a hipoglicemia de madrugada gerando um rebote e cursando com hiperglicemia matinal!"

Para diferenciar...

GLICEMIA 3H DA MANHÃ → SOMOGYI: ↓; ALVORECER: NORMAL OU ↑

	Fenômeno do alvorecer	Efeito Somogyi
Glicemia às 22 horas	110	110
Glicemia às 3 horas	110	40
Glicemia às 8 horas	150	200

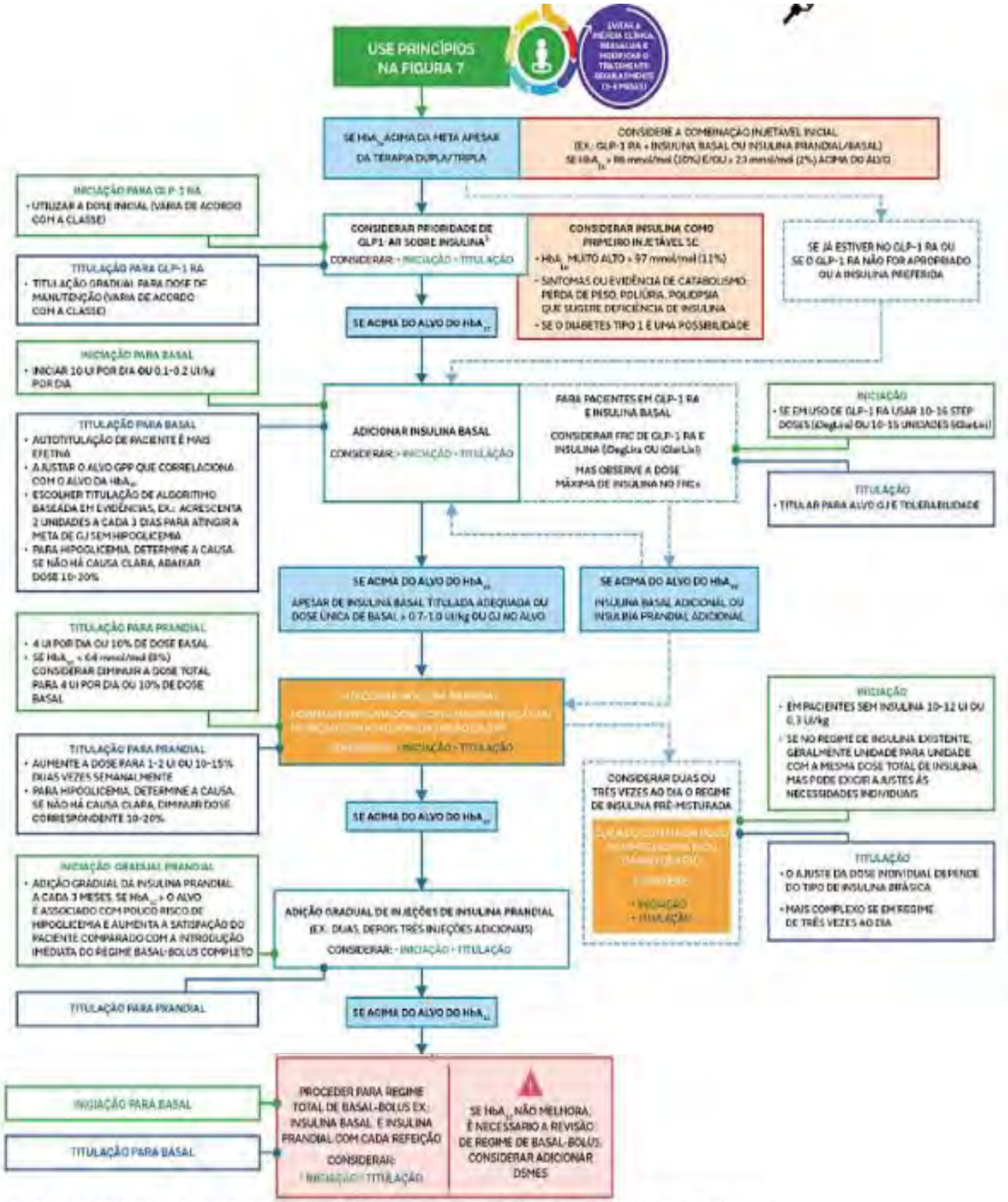
Para resolver...

ALVORECER → AUMENTAR NPH DA NOITE (18H) OU NPH ANTES DE DORMIR

SOMOGYI → NPH ANTES DE DORMIR

"E como é que eu vou saber se essa hiperglicemia matinal é decorrente do efeito alvorecer ou Somogyi? Basta chegar a glicemia 3h da manhã... Se houver hipoglicemia, é Somogyi; se a glicemia estiver normal ou até mesmo aumentada, é alvorecer! A solução então é aumentar a dose da noite? Se for o paciente com efeito Somogyi, se você aumentar a insulina noturna, ele piora, pode morrer de madrugada! Se for alvorecer, ele melhora! Por isso é importante saber qual é o problema! Se a prova não te der essa opção de dosar a glicemia às 3h da manhã e apenas te pedir para resolver o problema, o que você pode fazer para solucionar os dois problemas é jogar a NPH das 18h para antes de dormir! Se fizer isso, o pico ocorre às 6h da manhã, bem na hora do pico dos hormônios contrainsulínicos!"

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina



1. CONSIDERAR A ESCOLHA DA GLP-1 RA ANALISANDO A PREFERÊNCIA DO PACIENTE, HbA1c, REDUÇÃO DA GLICEMIA, EFEITO DE REDUÇÃO DE PESO OU FREQUÊNCIA DE INJEÇÃO, SE DCV, CONSIDERAR O GLP-1 RA COM BENEFÍCIO COMPROVADO DE DCV

GJ = GLICOSE PLASMÁTICA EM JEJUM
FRC = COMBINAÇÃO DE TAXA FIXA
GPP = GLICOSE PÓS-PRANDIAL
DSMES = PROGRAMAS DE SUPORTE E AUTOMANEJO EM DIABETES

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Complicações Agudas

Hipoglicemia

Principal Causa: IATROGÊNICA, com destaque para drogas hipoglicemiantes e problemas na aderência às recomendações terapêuticas, mais graves nos pacientes com DM1 e em uso de insulina.

Outras causas: podem ser divididas entre indivíduo doente/em uso de medicamento x indivíduo aparentemente saudável.

Indivíduo doente ou em uso de medicamentos

- Drogas (insulina ou secretagogo; álcool, quinino, pentamidina, IECA, quinolonas, lítio, SMZ + TMP, etc).
- Doença grave (insuficiência hepática, renal ou cardíaca; sepse; malária; inanição).
- Deficiência hormonal (cortisol, GH, glucagon, epinefrina).
- Tumor de células não ilhota (ex: tumores mesenquimais).

Indivíduo aparentemente sadio

- Hiperinsulinismo endógeno (insulinoma; distúrbios funcionais das células beta; hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma; após bypass gástrico; autoimune).
- Distúrbios da gliconeogênese e oxidação de ácidos graxos.
- Exercício
- Hipoglicemia acidental ou intencional

TRÍADE DE WHIPPLE: GLICEMIA REDUZIDA + SINTOMAS COMPATÍVEIS COM HIPOGLICEMIA (neuroglicopênicos e adrenérgicos) + **REVERSÃO COM A NORMALIZAÇÃO DA GLICOSE.**

ADA: hipoglicemia mais significativa é considerada quando < ou igual a 54 e a de alerta < ou igual a 70.

Tratamento: DIRECIONADO PARA O DISTÚRBIO DE BASE; suspender ou reduzir dose de hipoglicemiantes. **SE POSSÍVEL, TERAPIA COM REPOSIÇÃO DE GLICOSE VO. Alternativas: GLICOSE IV; GLUCAGON IM OU SC; OCTREOTIDE.**

- ✓ Caso o indivúduo esteja lúcido e disposto, o tratamento deve ser ORAL (comprimidos ou fluidos contendo glicose, doces e alimentos), numa dose inicial de 15-20g de glicose. Se o paciente não puder ou não conseguir ingerir carboidratos (por causa da neuroglicopenia), é necessária a administração de glicose INTRAVENOSA (20-25g), seguida por infusão de glicose de acordo com avaliações sucessivas da glicemia plasmática.

- ✓ Se não for possível utilizar a via IV e em todos com glicose < ou igual 54, administrar GLUCAGON SC/IM (0,5-10mg). O glucagon é particularmente mais efetivo em pacientes com DM1, porque atua estimulando a glicogenólise e a secreção de insulina. Contudo, é menos útil no DM2 e ineficaz em indivíduos com depleção de glicogênio (ex: hipoglicemia induzida por álcool).

- ✓ O OCTREOTIDE é um análago da somatostatina que pode ser utilizado para suprimir a secreção de insulina na hipoglicemia induzida por sulfonilureia.

Dados Importantes:

- Um quadro de hipoglicemia grave está associado a taxa de mortalidade entre 4-10%, podendo ser causa imediata da morte (ME) ou indiretamente por arritmias ventriculares.
- **Atenção para pacientes jovens e sem comorbidades com episódios repetidos de hipoglicemia: considerar a possibilidade de INSULINOMA.**

Cetoacidose Diabética

- Característica do **DM1!** "É típico de quem **NÃO TEM INSULINA**!"
- Predomínio dos contrainsulínicos!
  - ✓ **↑GLICOSE + LIPÓLISE** (corpos cetônicos = ácido beta-hidroxibutírico, ácido acetoacético, acetona → acidose metabólica com ↑AG)

- **Critérios diagnósticos** ("hiperglicemia + corpos cetônicos + acidose metabólica")

→ **GLICOSE > 250MG/DL**
→ **CETONEMIA/CETONÚRIA (3+/4+)**
→ **PH < 7,3 E HCO_3 < 15**

- **Classificação:**

→ **Grave (pH < 7), moderada (7 - 7,24) ou leve (7,25 - 7,30).**

- **Achados:**

→ **DOR ABDOMINAL** (simula abdome agudo), **HÁLITO CETÔNICO, RITMO DE KUSSMAUL, LEUCOCITOSE, ↑CREATININA, AMILASE, TG** (diagnóstico diferencial com pancreatite)

- **Conduta:** tripé = volume + insulina + potássio ('VIP')

→ **VOLUME**
  - ✓ SF 0,9% 15-20ml/kg (1-1,5 litros) na primeira hora
  - ✓ Pedir exames... Se sódio normal ou aumentado: mudar para NaCl 0,45% (4-14ml/kg/h). Se sódio diminuído: mantém SF 0,9%

→ **INSULINA**
  - ✓ **REGULAR: 0,1U/kg (bolus) + 0,1U/kg/hora (contínua)**

(*) Alguns estudos prospectivos têm desaconselhado o uso do bolus e considerado a dose de manutenção um pouco maior, de 0,14U/kg/h,

  - ✓ Objetivo: ↓glicemia 50-75mg/dl/hora

(*) Se reduzir menos de 50: dobrar a dose
(*) Se reduzir mais de 75: diminuir a dose pela metade

  - ✓ **Quando glicemia = 200: reduzir dose de insulina para 0,05U/kg/hora e iniciar SG 5% + SF0,9% 150-200ml/h** (não é para parar a insulina!)

→ **POTÁSSIO**
  - ✓ Repor 20-30mEq/litro se estiver urinando.
  - ✓ **Se > 5,2:** adiar reposição de potássio (débito urinário ≥ 50ml/hora)
  - ✓ **Se < 3,3:** adiar insulina

→ **E o HCO_3?** Repor **100mEq (100ml NaHCO3 8,4% + 400ml SF0,9%) se pH < 6,9** (normalmente, em situações que não são a cetoacidose diabética, fazemos bicarbonato quando pH < 7,1-7,2).

→ **Fosfato?**
  - ✓ A hipofosfatemia leve é achado comum e geralmente assintomático. Assim, **não se indica reposição de sais de fosfato de rotina** (existe o risco de hipocalcemia e não há evidências suficientes que demonstrem a melhora do prognóstico quando administrados). Em raras situações de extrema depleção (< 1mg/dl) ou comprometimento cardiorrespiratório ou anemia hemolítica, torna-se fundamental e costuma evoluir com bom prognóstico.

- **Quando considerar o paciente compensado?**

Pelo menos 2 dos seguintes: HCO_3 ≥ 15 E AG < 12 E PH < 7,3

- **Próximo passo depois da compensação: iniciar dieta e insulina SC**

Nesse momento, geralmente o paciente torna-se assintomático e começa a ter fome. Não pode haver suspensão da insulinoterapia por completo, pois isso acarretará certamente a recrudescência da cetoacidose em poucas horas! A conduta ideal é começar insulina subcutânea (10U de insulina regular), cerca de 1-2h antes de parar a infusão de insulina venosa. Caso o paciente permaneça em dieta zero, a insulina IV deve continuar. Se o paciente tiver boa aceitação, uma dieta oral balanceada deve ser iniciada, permitindo a aplicação da insulina NPH, na dose que já era usada anteriormente. Se virgem de tratamento, 0,5 - 0,8U/kg. Daí em diante, o paciente fará uso da insulina conforme glicemia capilar, aferida a cada 4-6h, de preferência antes das refeições e ao deitar. Aos poucos, o esquema de insulina vai sendo adaptado ao paciente, para manter o controle adequado de sua glicemia em longo prazo.

- **Complicações: EDEMA CEREBRAL** (+ comum em crianças), **TROMBOSE, MUCORMICOSE OU ZIGOMICOSE** (micose destrutiva rinocerebral tratada com anfotericina B + desbridamento).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Se CETOACIDOSE EUGLICÊMICA...

LEMBRAR DE INIBIDOR DA SGLT-2!

Dados Interessantes

Atualmente, com o uso mais frequente de bombas de infusão contínua subcutânea de insulina ultrarrápida, tem-se observado aumento da incidência de CAD possivelmente relacionado à obstrução parcial ou total do cateter. Os inibidores SGLT2 também mostraram associação com CAD, sobretudo em pacientes com DM1 e os possíveis mecanismos seriam o aumento de glucagon, a redução concomitante da dose diária de insulina requerida e, consequentemente, a diminuição da supressão da lipólise.

ANTIPSICÓTICOS E CAD

A utilização crescente na prática psiquiátrica de antipsicóticos atípicos para situações como transtorno de humor bipolar e a esquizofrenia aumenta o risco de distúrbios metabólicos! Além da CAD, incluem-se também nessa lista de complicações: ganho de peso, DM, dislipidemia e pancreatite aguda. Os riscos são maiores com a clozapina e a olanzapina e menores com a risperidona e a quetiapina.

Paradoxo eletrolítico 1: hiponatremia e hiperosmolaridade

Normalmente, a hiponatremia está associada à hipo-osmolaridade. Neste cenário, no entanto, **A HIPERGLICEMIA AUMENTA A OSMOLARIDADE EFETIVA DO PLASMA, O QUE PROVOCA A SAÍDA DE ÁGUA DO INTRA PARA O EXTRACELULAR, DILUINDO O SÓDIO PLASMÁTICO. Para cada aumento de 100mg/dl da glicemia, o sódio cai 1,6mEq/L**. O "sódio corrigido" deve ser calculado fazendo-se a conta inversa. Muitas vezes, esse "sódio corrigido" está elevado, indicando que após o controle da glicemia o paciente ficará hipernatrêmico e com déficit de água livre. **Além da hiponatremia dilucional, pode ocorrer pseudo-hiponatremia pela hiperlipidemia** que pode estar presente (leitura equivocada do aparelho). **O sódio cai 2 mEq/L para cada 1 g/dl de aumento de triglicerídeo.**

Paradoxo eletrolítico 2: potássio e fosfato normais ou elevados

O corpo está bastante depletado de potássio e fosfato, mas existem 3 fortes estímulos que promovem a saída contínua das células para o plasma: a hiperosmolaridade, a acidemia e a depleção de insulina. Portanto, **o potássio e o fosfato séricos podem não refletir as perdas corporais, encontrando-se normais ou ligeiramente aumentados em alguns casos**. **Este "paradoxo" é logo desfeito com a insulinoterapia, ao promover a entrada imediata desses eletrólitos**.

Além das alterações eletrolíticas, temos outro achado comum que é a **LEUCOCITOSE**, lembrando que ela pode ser originária apenas de uma intensa atividade adrenocortical, e não necessariamente de uma infecção. Também pode ser encontrada elevação de ureia e creatinina, refletindo a depleção de volume intravascular. No entanto, um falso aumento da creatinina também pode ocorrer, pois o acetoacetato plasmático é "lido" na espectofotometria do laboratório como creatinina! Outros achados menos frequentes na CAD são a **HIPERTRIGLICERIDEMIA** e a **HIPERAMILASEMIA**. Por último, no exame de urina, pode haver **PIÚRIA OU PROTEINÚRIA**, que nem sempre devem ser valorizadas como sinais de infecção.

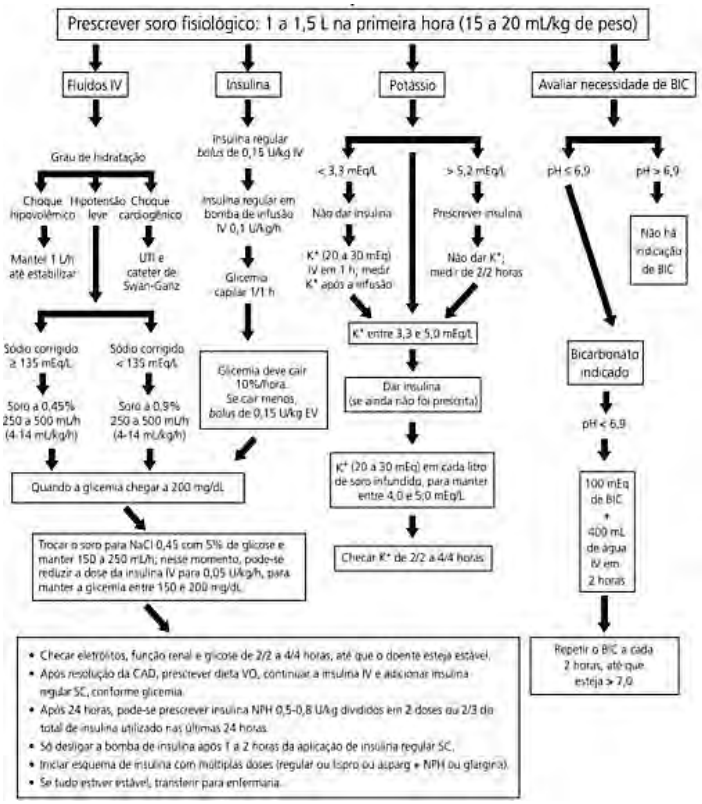
ATENÇÃO!

Na CAD, o quadro de dor abdominal associado ao aumento de triglicerídeos e amilase deve fazer **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM A PANCREATITE AGUDA!**

IMPORTANTE

O corpo cetônico predominante no sangue e na urina nos pacientes com cetoacidose é o **BETA-HIDROXIBUTIRATO**, derivado do ácido beta-hidroxibutírico. Contudo, a fita que mede a cetonúria não detecta o beta-hidroxibutirato, mas, sim, o **ACETOACETATO e a ACETONA**. Isso faz com que alguns pacientes com cetoacidose apresentem na primeira medida da cetonúria negativa ou levemente positiva, ocultando o diagnóstico. O macete nesse caso é repetir o exame de urina adicionando um pouco de água oxigenada (peróxido de hidrogênio) na urina do paciente. A água oxigenada tem a propriedade de promover conversão enzimática de beta-hidroxibutirado em acetoacetato, revelando uma cetonúria diagnóstica! Esse método é aconselhado em todos os casos de forte suspeita de cetoacidose, mas com cetonúria negativa ou discretamente positiva. Além disso, não devemos acompanhar a cetonúria como parâmetro de compensação da CAD. A insulinoterapia, antes de depurar todos os cetoânions, irá converter o beta-hidroxibutirato em acetoacetato. Portanto, a cetonúria pode até aumentar logo após a compensação da cetoacidose. A cetonúria só desaparecerá numa fase tardia.

Algoritmo da USP (CETOACIDOSE):



Estado Hiperglicêmico Hiperosmolar

- Característico do **DM2.** "**IDOSO ACAMADO, LIMITADO, RESTRITO**..."
- ↑Glicose, mas não bebe água → ↑osmolaridade, mas ainda tem insulina (não tem cetoacidose)
- Critérios diagnósticos:

→ **GLICEMIA > 600**

→ **OSMOLARIDADE > 320**

→ **PH > 7,3 + HCO_3 > 18**

- **Tratamento:** = ao da cetoacidose (**VIP**). **Atenção para hipernatremia**!
  - ✓ O tratamento é muito parecido com o da cetoacidose diabética (VIP). A diferença principal é o foco ainda maior na hidratação (a reposição de insulina não é tão fundamental na ausência de cetoacidose). Estes pacientes precisam receber uma grande quantidade de solução salina e de água livre, pois o déficit estimado é maior. A salina 0,45% é o soro de escolha. Como a acidose não costuma estar presente, o parâmetro de melhora é a queda na osmolaridade - abaixo de 310 mOsm/L.
  - ✓ A complicação mais temida é o **EDEMA CEREBRAL IATROGÊNICO,** causado pela correção rápida demais da glicemia, especialmente quando a glicemia baixa mais do que 100mg/dl/hora. Como a acidose não costuma estar presente, o parâmetro de melhora é a queda na osmolaridade abaixo de 310mOsm/L.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

	Cetoacidose diabética (CAD)			Estado hiperosmolar hiperglicêmico não cetótico (EHHNC)
*Sociedade Brasileira de Diabetes	Leve	Moderada	Grave	
Glicemia (mg/dl)	> 200 (> 250*)	> 200	> 200	> 600
pH sérico	< 7,3	< 7,2	< 7,1	> 7,3
HCO_3^- sérico (mEq/l)	< 15	< 10	< 5	> 15
Cetonemia (mmol/l)	> 3	> 3	> 3	< 3
Cetonúria	Presente	Presente	Presente	Ausente
Osmolaridade sérica (mOsm/kg)	Variável	Variável	Variável	> 320
Ânion gap	> 10	> 12	> 12	< 12

Complicações Crônicas

Crônicas:

- **MACROVASCULAR:** doença coronariana, AVE → aterosclerose... Matam o paciente!
- **MICROVASCULAR:** retino, nefro e neuropatia → hiperglicemia... Debilitam o paciente!

-- **Rastreamento anual:**

DM1 = 5 anos após o início da doença

DM2 = no momento do diagnóstico

Retinopatia diabética

- Causa mais importante de cegueira entre os 20-74 anos.

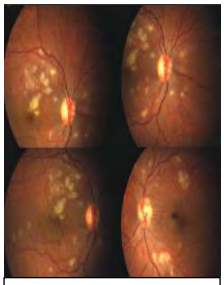
→ Rastreamento: fundoscopia

- **NÃO PROLIFERATIVA** ("micro > duro > chama > algodão > de rosa")
  - -- MICROaneurisma
  - -- Exsudato DURO
  - -- Hemorragia em CHAMA de vela
  - -- Exsudato ALGONODOSO
  - -- Veias em ROSÁrio

  → ***CONTROLAR GLICEMIA!***

- **PROLIFERATIVA**
  - -- Neovascularização → **FOTOCOAGULAÇÃO A LASER**

Microaneurismas e exsudato duro



Exsudato algodonoso

Neovascularização (proliferativa)

Retinopatia Diabética Não Proliferativa (RDNP)

- **RDNP leve:** somente microaneurismas
- **RDNP moderada:** microaneurismas + outras alterações que não caracterizem retinopatia grave.
- **RDNP grave ou severa:** qualquer uma das que segue...
  - ✓ Hemorragias nos quadro quadrantes da retina
  - ✓ Dilatações venosas em um quadrante
  - ✓ Alterações vasculares intrarretinianas em um quadrante
- **RDNP muito severa:** presença de 2 das 3 alterações anteriores.

Retinopatia Diabética Proliferativa (RDP)

- Presença de **NEOVASCULARIZAÇÃO:** no disco óptico ou na retina
- **HEMORRAGIA VÍTREA**
- **EDEMA MACULAR DIABÉTICO (EMD):** é a principal alteração responsável por perda irreversível de acuidade visual, tendo prevalência de 7%. A presença e a gravidade do EMD não estão relacionadas diretamente com o grau da RD, podendo estar associadas a qualquer estágio da doença e evoluir de forma independente.
- **Outras: catarata e glaucoma.**

> Pacientes com RD leve podem ter EMD com importante diminuição de visão, enquanto pacientes com RD proliferativa e hemorragia vítrea podem apresentar boa acuidade visual sem EMD, o que torna mandatória a avaliação oftalmológica regular.

Nefropatia diabética

- **Evento inicial: HIPERFLUXO!**
- **Rastreamento:** albuminúria (aleatória ou 24h) + TFG
- **Principal local acometido: GLOMÉRULOS.**
- Pode haver **HIPOALDOSTERONISMO HIPORRENINÊMICO,** bem como **NECROSE DE PAPILA,** candidíase, ITU e bexiga neurogênica.

(1) MICROALBUMINÚRIA:

RELAÇÃO ALBUMINA/CREATININA > 30MG/G

→ **Conduta:** realizar o controle da glicemia/albuminúria com IECA/BRA (mesmo na ausência de hipertensão)

Rastreamento: é realizado pela pesquisa de excreção urinária aumentada de albumina. Como, nesse momento, não é possível a detecção pelos exames de urina convencionais, o exame solicitado é a RELAÇÃO ALBUMINA/CREATININA (mg/g) numa amostra urinária aleatória. Considera-se aumentada quando > 30mg/g. Como existem situações que provocam albuminúria transitória (exercício, infecção, febre, IC, hiperglicemia ou HAS acentuadas), o teste exige a confirmação em 2 de 3 amostras de urina, colhidas num período de 3-6 meses. Deve ser feita anualmente no rastreio. A medida da creatinina sérica também deve ser realizada anualmente para estimar a TFG, independente do grau de excreção urinária de albumina. O rastreamento também é recomendado para todos os diabéticos com hipertensão.

(2) MACROALBUMINÚRIA:

RELAÇÃO ALBUMINA/CREATININA > 300MG/G

→ **Conduta:** controle da PA (IECA ou BRA + outro anti-hipertensivo).

"Aqui, se o paciente não era antes, passa a ser hipertenso!"

Na fase de macroalbuminúria, a medida mais importante é o CONTROLE DA PA. Recentemente, o alvo ideal vem sendo colocado em questão, considerando metas que poderiam ser menos agressivas em geral (PA < 140 x 90), e assumindo controle mais rigoroso naqueles com albuminúria (PA < 130 x 80). Esta medida, embora não previna a lesão renal, pode retardar a evolução para doença renal crônica. As principais drogas continuam sendo IECA e BRA, mas quase sempre é necessária a terapia anti-hipertensiva combinada para manter o rígido controle pressórico, especialmente os diuréticos tiazídicos (ClCr > 30) ou de alça (ClCr < 30). Antagonistas de cálcio e betabloqueadores também podem ser utilizados.

(3) AZOTEMIA

→ **Conduta: DIÁLISE + PRECOCE/ALTO RISCO CARDIOVASCULAR**

- Qual a lesão mais comum? **Glomeruloesclerose DIFUSA**.
- Qual a lesão mais específica? **Glomeruloesclerose NODULAR (Kimmelstiel-Wilson)**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Neuropatia diabética

→ **POLIneuropatia SIMÉTRICA e DISTAL (“luvas e botas”)**

- Mais comum
- Perda principalmente sensitiva (“perda da sensibilidade protetora”)
- Pé diabético (“principal causa de amputação não traumática”)
- Rastreamento: diapasão/monofilamento/martelo
- **Conduta:** controle glicêmico + amitriptilina, gapapentina (podem ser utilizados para a dor neuropática)

→ **Outras formas**

- **MONONEUROPATIA:** mediano, III e VI par
- **DISAUTONOMIA:** cardiovascular (hipotensão postural); TGI (gastoparesia, dispepsia, diarreia); genito-urinária (disfunção erétil, incontinência urinária); periférica (desidratação).
- **Conduta: FLUDOCORTISONA** (cardiovascular), **BROMOPRIDA** (TGI), **SILDENAFIL** (disfunção erétil)... Depende do tipo de disautonomia!

Aprofundando um pouco os sintomas...

- ✓ **NEUROPATIA FOCAL:** apresentam geralmente acometimento mais agudo e assimétrico. Existem duas formas principais que são a mononeuropatia diabética (periférica, pares cranianos, radicular) e a mononeuropatia múltipla ou mononeurite multiplex (múltiplos nervos são acometidos, fazendo diagnóstico diferencial com as vasculites).
- ✓ **AMIOTROFIA DIABÉTICA (NEUROPATIA MOTORA PROXIMAL, NEUROPATIA FEMORAL):** trata-se de uma desordem rara, caracterizada por uma radiculoneuropatia de L2, L3 e/ou L4. O paciente se apresenta com dor em uma das coxas, evoluindo com fraqueza proximal (incapacidade de se levantar de uma cadeira ou de fletir o quadril) e atrofia muscular proximal (amiotrofia). Após um período variável, os sintomas acometem o membro contralateral. Os principais afetados são os diabéticos do tipo 2 e os idosos. A boa notícia é que esta entidade tende a ser autolimitada, atingindo um platô em 6 meses e regredindo ao longo de 1-2 anos. A imunoglobulina venosa foi benéfica em estudos não randomizados.
- ✓ **NEUROPATIA AUTONÔMICA:** se apresentam em 3 sistemas principais: **(1) CARDIOVASCULAR** (hipotensão postural sem taquicardia, síncope, taquicardia fixa, aumento do risco de morte súbita, intolerância ao exercício; **(2) GASTROINTESTINAIS** (gastroparesia, incontinência fecal); **(3) GENITOURINÁRIAS** (bexia neurogênica, disfunção erétil, perda da lubrificação genital). Outras manifestações se dão ainda sobre as **GLÂNDULAS SUDORÍPARAS** (pele seca, prurido, queda de cabelos, hiper-hidrose), no **RECONHECIMENTO DA HIPOGLICEMIA**, e no desenvolvimento de **ANSIEDADE e DISTÚRBIOS DO SONO**.

FORMAS ESPECIAIS DE NEUROPATIA

A **MONONEUROPATIA DO OCULOMOTOR** (3º par) é uma importante complicação que deve ser reconhecida e diferenciada de doenças mais graves que lesam ou comprimem o nervo (ex: tumores, AVC). O paciente se apresenta agudamente com ptose palpebral, oftalmoplegia, estrabismo divergente e diplopia e com uma característica marcante: **AUSÊNCIA DE MIDRÍASE**! Isso ocorre porque a mononeuropatia poupa as fibras parassimpáticas. Além disso, cabe marcar que é uma condição autolimitada, não necessitando de terapia específica, além de controle glicêmico. Outros pares cranianos que também costumam ser acometidos no diabetes são o 6º e o 7º (abducente e facial). Outra mononeuropatia de destaque é a **SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO** (neuropatia do nervo mediano): é a mononeuropatia diabética mais comum. Manifesta-se com parestesias, hipoestesia e fraqueza do polegar, indicador e dedo médio.

Aprofundando um pouco o tratamento...

- ✓ **DOR NEUROPÁTICA/DISESTESIAS:** utilização de anticonvulsivante (pregabalina - o mais estudado) ou antidepressivo inibidor seletivo de recaptação de norepinefrina e serotonina (duloxetina). Embora tenha evidência menor de benefício, o opioide tapentadol também pode ser utilizado. Outras opções incluem os antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina), venlafaxina, gabapentina, carbamazepina, tramadol e agentes tópicos (creme de capsaicina).
- ✓ **HIPOTENSÃO POSTURAL:** evitar alterações bruscas de postura, usar meias compressivas, elevação da cabeceira do leito (30cm), mineralocorticoides como a fludrocortisona (Flofinefe na dose de 0,1-0,4mg/dia, VO).
- ✓ **GASTROPARESIA:** procinéticos e antieméticos. O complexo diarreia/constipação pode ser tratado com antibiótico de amplo espectro, loperamida, difenoxilato e aumento da ingesta de fibra alimentar.
- ✓ **BEXIGA NEUROGÊNICA:** treinamento para esvaziamento vesical programado (completo com manobras de compressão abdominal e autossondagem); antibioticoterapia nas infecções urinárias e na sua prevenção o cloridrato de betanecol em caso de volume residual pós-miccional significativo.
- ✓ **DISFUNÇÃO ERÉTIL:** sildenafil, vardenafil, tadalafil.

Pé Diabético

Por definição, é o quadro de infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles associadas a alterações neurológicas e vários graus de doença arterial periférica nos membros inferiores. O principal fator envolvido é a **NEUROPATIA DIABÉTICA** – o paciente perde a sensibilidade protetora plantar, o que impede de perceber em pontos de maior pressão e contato, pequenas feridas e continua pisando firme, tornando-as mais graves e profundas. Além disso, a perda da propriocepção modifica a mecânica muscular, distribuindo mal o peso, causando deformidades e sobrecarregando a base do hálux. Isto predispõe a formação de calosidade e úlcera de pressão nesta área. Além do distúrbio sensitivo-motor, a neuropatia autonômica prejudica a microcirculação dos pés e provoca anidrose (secura), facilitando o surgimento de fissuras cutâneas. Outro fator de grande importância é a doença arterial periférica, comum nos diabéticos tabagistas. A isquemia crônica da extremidade é um fator a mais dificultando a cicatrização de feridas e predispondo a gangrena e a infecção. Entre os fatores também se incluem os distúrbios intrínsecos da cicatrização (função do colágeno e metaloproteinases) e imunológicos (deficiência na defesa de polimorfonucleares). Todo paciente diabético deve ter anualmente uma avaliação completa do pé e aqueles com evidência de alteração sensitiva ou úlcera/amputação prévias, a cada visita.

Classificação, Recomendações e Acompanhamento

QUADRO 4 Classificação do risco, recomendações e acompanhamento periódico, segundo o nível de atenção de saúde (ADA-AACE-SBD-ALAD/GLEPED)[1,47]

RISCO/ CATEGORIA	DEFINIÇÃO CLÍNICA	TRATAMENTO/ RECOMENDAÇÕES	ACOMPANHAMENTO
0	PSP e DAP ausentes	Educação do paciente, incluindo aconselhamento sobre o sapato adequado	Anual, por uma equipe generalista (previamente treinada) ou especialista
1	PSP ± deformidade	Considerar uso de calçados especiais e cirurgia profilática se a deformidade não puder ser adaptada aos sapatos Continuar a educação	A cada 3-6 meses, por equipe especialista
2	DAP ± PSP	Considerar sapatos especiais e consulta com um cirurgião vascular para seguimento conjunto	A cada 2-3 meses (por equipe especialista)
3	Histórico de úlcera ou amputação	Considerar o uso de sapatos especiais e consulta com cirurgião vascular para seguimento conjunto (se DAP estiver presente)	A cada 1-2 meses (por equipe especialista)

As feridas e úlceras não infectadas ou calos devem receber tratamento local, com curativos em compressas úmidas ou tratamento cuidadoso do calo. Após abrir uma porta de entrada (úlcera, ferida, fissura), o próximo passo é a infecção bacteriana, com elevada tendência de se disseminar para o subcutâneo, músculo e ossos, causando gangrena e osteomielite. Casos brandos de infecção superficial podem ser tratados com antibiótico oral, mas os casos de infecção profunda ou sinais de gangrena indicam internação imediata para ATB IV e debridamento.

2. SÍNDROME METABÓLICA

Pelo menos 3 dos seguintes:

(1) HIPERTENSÃO: PA ≥130/85

(2) HDL: < 40 para homens ou < 50 para mulheres.

(3) TRIGLICERÍDEOS: ≥ 150

(4) OBESIDADE ABDOMINAL: > 102cm (homens) ou > 88cm (mulheres)

“A tendência hoje é fazer um valor de corte por etnia!”

(5) HIPERGLICEMIA: Jejum ≥ 100mg/dl

Na verdade...

Os componentes da síndrome incluem obesidade abdominal combinada com elevação de pressão arterial, glicemia de jejum e triglicerídeos, além da redução do nível de HDL. Atualmente, dispomos de **3 principais critérios diagnósticos** para a SM: o da OMS; da International Diabetes Federation (EDF); e do National Cholesterol Education Program (NCEP). Confira as principais características de cadana tabela abaixo. O primeiro critério foi o da OMS, em 1998, mas os dois últimos são hoje os mais utilizados nas provas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tabela 1. Critérios da OMS, IDF e NCEP para diagnóstico de síndrome metabólica

	OMS	IDF	NCEP****
Obesidade	Relação cintura/quadril > 0,9 em homens e > 0,85 em mulheres e/ou IMC > 30 kg/m²	Cintura abdominal > 94 cm em homens europeus, > 90 cm em homens asiáticos e > 80 cm em mulheres***	Cintura abdominal > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres
Glicose plasmática	Diabetes, intolerância glicídica ou resistência insulínica comprovada pelo *clamp**	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes	≥ 110 mg/dL
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL**	≥ 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia	≥ 150 mg/dL
HDL	< 35 mg/dL em homens e < 39 mg/dL em mulheres	< 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia	< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres
Pressão arterial	Pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg, ou tratamento para hipertensão arterial	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg
Outros	Excreção urinária de albumina ≥ 20 mcg ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g		

OMS: Organização Mundial da Saúde; IDF: International Diabetes Federation; *NCEP:* National Cholesterol Education Program; *RCQ: Relação Cintura-Quadril; IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal; IGT: Intolerância à Glicose; H: Homens; M: Mulheres; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; PAS: Pressão Arterial Sistêmica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.*
**Dois fatores e, obrigatoriamente, o componente assinalado.*
***Triglicérides elevados ou HDL baixo constituem apenas um fator pela OMS.*
†Componente obrigatório.
‡Presença de três ou mais dos componentes citados.

- Notar que **para o IDF**, a **ETNIA** está sendo levada em consideração e a **OBESIDADE É FATOR OBRIGATÓRIO**.
- Notar que **LDL NÃO FAZ PARTE** de nenhum dos critérios!
- Notar que **NÃO É OBRIGATÓRIO SER DIABÉTICO**! Basta ter glicemia de jejum > 100 (pré-diabetes).

OBESIDADE

Fisiopatologia:

Balança: ↑calorias ingeridas x ↓gasto energético

FUNÇÃO	LOCAL	MEDIADOR
OREXÍGENOS	Periférico	Grelina
	Central	NPY Sistema endocanabioide Proteína relacionada ao Agouti (AGRP) Hipocretinas e orexinas Noradrenalina Galanina
ANOREXÍGENOS	Periférico	Leptina GLP-1 Colecistoquinina Amilina/insulina
	Central	Serotonina Neurotensina Urocortina Ocitocina IL-1-beta Peptídeo CART MSH, CRH, TRH

Os **MODULADORES CENTRAIS** são peptídeos, monoaminas e derivados de lipídeos que regulam o centro hipotalâmico do apetite e da saciedade. Os principai exemplos são o neuropeptídeo Y e o sistema endocanabioide como orexígenos; e serotonina, ocitocina, TRH/CRH (hormônios liberadores de tireotropina e corticotropina) e MSH (hormônio estimulador de melanócitos) como anorexígenos.

Os principais **MODULADORES PERIFÉRICOS** são hormônios produzidos pelo intestino (GLP1, CCK), tecido adiposo (leptina), estômago (grelina) e pâncreas (amilina/insulina). Com exceção da grelina, todos eles promovem a sensação de saciedade e reduzem a ingestão alimentar. Os hormônios periféricos são liberados por estímulo mecânico ou pela chegada de nutrientes no jejuno e no íleo e chegam ao sistema nervoso central através da circulação sistêmica ou do nervo vago. A adiponectina é um hormônio também liberado pelo tecido adiposo, mas cuja função é não interferir diretamente no centro do apetite hipotalâmico e sim aumentar a ação da insulina. Ou seja, na deficiência da adiponectina, teremos um estado de resistência à insulina.

Clínica:

COMORBIDADES/CONSEQUÊNCIAS ASSOCIADAS

- ✓ **ENDÓCRINA:** resistência insulínica e DM2, puberdade precoce, dislipidemia, SOP.
- ✓ **OSTEOARTICULAR:** OA, discopatias, síndrome do túnel do carpo, hiperuricemia e gota.
- ✓ **CARDIOVASCULAR:** HAS, ICC, DAC, cor pulmonale, HAP, cardiomiopatia, FA, insuficiência venosa e TVP.
- ✓ **RESPIRATÓRIAS:** dispneia, apneia do sono, hipoventilação e asma.
- ✓ **GENITOURINÁRIAS:** IUE, glomerulopatia, hipogonadismo em homens, complicações da gravidez, irregularidades menstruais.
- ✓ **NEOPLÁSICAS:** CA de mama, endométrio, cérvice, ovário, próstata, esôfago, colorretal, pâncreas, fígado, vesícula e via biliar e rim.
- ✓ **GASTROINTESTINAL:** DRGE, colelitíase (hipercolesterolemia), esteatose hepática, hérnias.
- ✓ **CUTÂNEAS:** infecções fúngicas, linfedemas, abscessos, acantose nigricans.
- ✓ **NEUROLÓGICAS:** pseudotumor cerebri (HIC idiopática), depressão, demência, meralgia parestésica, AVE.
- ✓ **PSICOSSOCIAIS:** distúrbios alimentares, distorção corporal, isolamento social e estigmatização, baixa autoestima.

Condições Relacionadas à Obesidade

- **GENÉTICAS** (Lep, POMC, MC4R, AgRP, PC1, Fat, Tub, TrkB)
- **ENDOCRINOPATIAS** (Cushing, hipotireoidismo, deficiência de GH, hipogonadismo)
- **INSULINOMA E SOP**
- **SÍNDROMES GENÉTICAS** (Prader-Willi, Ahlstrom, Bardet-Biedl, Cohen, Borjeson-Forssman-Lehmann, Frohlich)
- **DROGAS:** haloperidol, anticonvulsivantes, antidepressivo tricíclico, lítio, corticoides, glitazonas, sulfonilureias, insulina, antagonista adrenérgico
- **TRANSTORNOS ALIMENTARES** (ex: bulimia nervosa)
- **NUTRIÇÃO POR SONDA NASOENTÉRICA**

Diagnóstico:

IMC = P (kg)/A² (m²)

< 18,5	Baixo peso
≥ 18,5 – 24,9	Peso ideal
≥ 25,0 – 29,9	Sobrepeso
≥ 30,0 – 34,9	Obesidade leve (grau I)
≥ 35,0 – 39,9	Obesidade moderada (grau II)
≥ 40	Obesidade mórbida/grave (grau III)
≥ 50	"Hiper-obeso"

- Contudo, **O IMC NÃO É UMA AVALIAÇÃO DIRETA DA ADIPOSIDADE**. Assim, dados antropométricos e da distribuição de gordura também são importantes. A obesidade androgênica, que é a mais relacionada com o aumento do risco cardiovascular e, portanto, a de reconhecimento clínico mais importante, pode ser definida pela **RELAÇÃO CINTURA QUADRIL (RCQ) SUPERIOR A 1,0 NO HOMEM E A 0,9 NA MULHER**; ou pela **CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (CA) > 102CM NO HOMEM E > 88CM NA MULHER.** Lembrando, mais uma vez, que esses valores podem sofrer ajustes de acordo com a etnia e idade.
- Outros exames como a TC, RNM e impedância elétrica seriam ainda melhores exames para quantificação da gordura corporal. Na TC, por exemplo, o valor total de gordura visceral normal para homens e mulheres, medida no nível das vértebras L4-L5, situa-se abaixo de 130 cm2.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento:

Clínico: dieta + exercício

→ **TODOS com sobrepeso ou obesidade**

Medicamentoso

→ IMC ≥ 30 ou ≥ 27 com comorbidades + falha no tratamento clínico

→ Arsenal terapêutico:

-- **Redutor da absorção de gordura: ORLISTAT** (Xenical)

-- **Agonistas serotoninérgicos: LORCASERINA**

-- **Análogos GLP1: LIRAGLUTIDA/SEMAGLUTIDA**

-- **Anorexígenos catecolaminérgicos: ANFEPRAMONA**

-- **Sacietógenos adrenérgicos e serotoninérgicos: SIBUTRAMINA**

(*) Anfepramona e sibutramina têm tido seu uso desencorajado por conta de efeitos indesejáveis: taquicardia, insônia, agitação... Atualmente, a droga mais utilizada para o tratamento é o ORLISTAT!

- ✓ **O ORLISTAT (XENICAL)** é a droga sobre a qual se tem mais conhecimento sobre o perfil de segurança e, por isso, considerada a primeira segundo algumas diretrizes. Como atua inibindo a lipase pancreática, levando ao aumento na excreção de gordura nas fezes, muitos são aconselhados a utilizar multivitamínicos em associação.
- ✓ Os **AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP1**, como a **LIRAGLUTIDA (VICTOSA), EXENATIDA (BYETTA)** e **SEMAGLUTIDA (OZEMPIC)** utilizados inicialmente apenas para o tratamento de pacientes com diabetes, são mais uma opção, hoje disponíveis também para os não diabéticos, graças ao reconhecido efeito de perda ponderal.
- ✓ Outra opção incluída no arsenal terapêutico é a **LORCASERINA (BELVIC).** Um detalhe: como age especificamente nos receptores de serotonina, não deve ser utilizada em conjunto com outras drogas que aumentem os níveis deste transmissor ou ativem seus receptores (ex: antidepressivos ou triptanos), pelo risco de síndrome serotoninérgica.
- ✓ A combinação **TOPIRAMATO/FENTERMINA (QNEXA)** também é aprovada para o tratamento farmacológico da obesidade. Efeitos adversos do topiramato, como parestesisa e déficit cognitivo, são reduzidos pela fentermina. Além disso, a perda de peso é maior do que quando usadas isoladamente. Cabe lembrar, no entanto, que está contraindicada em pacientes com HAS ou doença coronariana.
- ✓ A **SIBUTRAMINA** vem sendo constantemente questionada por conta de seus efeitos cardiovasculares deletérios, tendo a sua comercialização proibida em alguns países. Os anorexígenos catecolaminérgicos também são normalmente pelos seus efeitos adversos (irritabilidade, insônia, ansiedade, euforia, boca seca, turvação visual, arritmias, HAS e HAP, constipação). Uma vantagem interessante dessas drogas seria o custo mais baixo que as demais.

Cirúrgico

→ IMC ≥ 40

→ IMC ≥ 35 + comorbidades agravadas ou causadas pela obesidade (DM2, HAS, apneia, etc)

* DM2, apneia do sono, HAS, dislipidemia, doença coronária, IAM, angina, ICC, AVC, FA, cardiomiopatia dilatada, cor pulmonale e síndrome de hipoventilação, asma grave não controlada, hérnias discais, OA, DRGE com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, esteatose hepática, IUE na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, SOP, veias varicosas e doença hemorroidária, HIC idiopática (pseudotumor cerebri), estigmatização social e depressão.

→IMC > 20 + DM2 refratário à terapia clínica (+ indicação de 2 endocrinologistas; idade entre 30-70 anos e < 10 anos de doença)

→ **Pré-requisitos necessários:**

-- Falha na terapia nutricional (tratamento clínico prévio insatisfatório de, pelo menos, 2 anos)

-- Psiquiatricamente estável sem uso de álcool ou drogas ilícitas

-- Instruído sobre a operação e sequelas/motivado

-- Sem contraindicação ao procedimento*

-- Idade > 16 anos**

* Pacientes acima de 65 anos poderão realizar a cirurgia de acordo com avaliação criteriosa do risco-benefício, risco cirúrgico, presença de comorbidades, expectativa de vida e benefícios do emagrecimento.

** Adolescentes com 16 anos completos e menores de 18 anos poderão ser operados, necessitando da concordância dos pais ou responsáveis legais, da presença de pediatra na equipe multiprofissional, da consolidação das cartilagens das epífises de crescimento dos punhos e outras precauções especiais, com o risco-benefício devendo ser muito bem analisado. Em menores de 16 anos, é considerada experimental.

TERAPIA	25-26,9	27-29,9	30-35	35-39,9	≥ 40
Farmacológica	Não	Com comorbidades		Sim	
Cirúrgica	Não	Não	Não	Com comorbidades	Sim

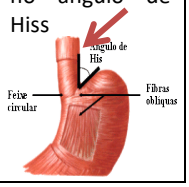
→ **Tipos de cirurgia:**

-- **RESTRITIVAS:** banda gástrica ajustável, gastrectomia em manga (Sleeve)

-- **MISTAS:** predominantemente restritiva (by-pass gástrico em Y de Roux), predominantemente disabsortiva (derivação biliopancreática ou Scopinaro, Duodenal Switch).

No entanto, procedimentos cada vez mais utilizados atualmente, como a gastrectomia em manga (Sleeve) não devem ser considerados meramente restritivos ou mecânicos. Na verdade, com a realização de gastrectomia vertical e a exclusão do fundo gástrico, temos a redução dos níveis de grelina (orexígeno) e uma importante redução da ingesta alimentar. Essas cirurgias passaram a ser reconhecidas pelo componente funcional, como cirurgias hormonioincretínicas ou

RESTRITIVAS

	Descrição	Vantagens	Desvantagens
Banda gástrica ajustável	Banda de silicone no estômago proximal	- Reversível - Permite ajuste -↓Repercussão nutricional	-↓Perda de peso - Exige cooperação do paciente - Risco de migração
Sleeve	Gastrectomia vertical	-↑Perda de peso - Transformável (pode transformar em by-pass) - Permite acesso (pode ser avaliado por EDA) -↓Repercussão nutricional	- Irreversível - Risco de fístula no ângulo de Hiss 

PREDOMINANTEMENTE DISABSORTIVAS

	Descrição	Vantagens	Desvantagens
Scopinaro	Gastrectomia horizontal + alça comum de ± 50cm	- Reservatório gástrico ajustável - Componente metabólico (ajuda nas comorbidades) - ↑↑Perda de peso	↑Complicações nutricionais - Desmineralização óssea - ↑Evacuação, flatos fétidos
Duod-Switch	Gastrectomia vertical + alça comum de ± 100cm		

PREDOMINANTEMENTE RESTRITIVAS

	Descrição	Vantagens	Desvantagens
Bypass gástrico (Fobi-Capella)	Pequeno reservatório gástrico + Y de Roux com alça alimentar de 120cm	- Componente metabólico (melhora DM) - ↑↑Perda de peso - Trata DRGE	- Mais complexa - Irreversível - Estômago excluso se torna de difícil acesso (cuidado com neoplasia, úlcera, etc)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Resolução CFM 2015:

Antes...	Agora...
"Pacientes com IMC maior que 35 e afetados por comorbidades que ameacem a vida, tais como DM2, apneia do sono, HAS dislipidemia, doença coronária, osteoartrites e OUTRAS." O problema eram essas outras...	Essas "outras" foram especificadas = **IAM, angina, ICC, AVE, HAS + FA, cardiomiopatia dilatada, esteatose, refluxo gastroesofágico, hérnia de disco**... Muita coisa! Na hora da prova, lembre: TUDO AQUILO QUE VOCÊ SENTIR QUE A OBESIDADE PODE AGRAVAR, ENTRA COMO INDICAÇÃO!
Idade mínima: maiores de 18 anos. Jovens entre 16 e 18 anos podem ser operados, mas exigem precauções especiais e o risco/benefício deve ser bem analisado.	Adolescentes com 16 anos completos e menores de 18 anos poderão ser operados, mas além das exigências citadas (ao lado), um **PEDIATRA DEVE ESTAR PRESENTE na equipe multiprofissional** e deve haver a **CONSOLIDAÇÃO DAS CARTILAGENS EPIFÁRIAS** de crescimento dos punhos. A cirurgia com **MENOS DE 18 ANOS ainda é considerada EXPERIMENTAL**! Também **É PERMITIDA A CIRURGIA EM > 65 ANOS**, desde que haja a análise do risco-benefício.

- Qualquer cirurgia que não seja a banda gástrica ajustável, a gastrectomia vertical, derivação gastrojejunal em Y de Roux, Scopinaro ou Duodenal Switch são considerados experimentais e não devem ser indicadas!

Alterações Funcionais Pós-Bariátrica:

Cirurgia	Grelina	GLP-1	PYY
Sleeve	↓↓	↑	↑
Bypass	Variável	↑↑	↑↑
AMBAS MELHORAM COMORBIDADES, com destaque para o Bypass*			

(*) BYPASS

- ✓ Remissão do DM2 em 80% dos casos
- ✓ ↓ 46% complicações microvasculares
- ✓ ↓ Mortalidade

Adendo...

SEMAGLUTIDA: UMA NOVA ERA NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Os medicamentos análogos de GLP-1 criados para o tratamento do Diabetes Tipo 2, tem ganhado cada vez mais espaço no campo da obesidade. Em dezembro de 2020, o FDA aprovou a medicação liraglutida, Victoza® e Saxenda® para o tratamento da obesidade inclusive em pacientes adolescentes a partir de 12 anos de idade.

A medicação semaglutida, comercializada hoje com o nome de Ozempic®, tem sido amplamente estudada como uma nova opção de tratamento da obesidade. Novos estudos evidenciam resultados surpreendentes com uma dose 2,4mg/ semana de semaglutida.

Os novos trabalhos fazem-nos acreditar que, de fato, a semaglutida irá inaugurar uma nova era de tratamento da Obesidade.

Quatro ensaios clínicos nomeados de Passo 1, publicado no *New England Journal of Medicine*, Passo 2, publicado no The Lancet e Passo 3 e Passo 4, publicados no JAMA chegam os seguintes resultados:

No **PASSO 1**, os pacientes que receberam semaglutida tiveram uma perda de peso média de 15%, e aqueles que permaneceram com a droga tiveram uma perda de peso de 17%, em comparação com a perda de peso de 2,4% no grupo de placebo. Um terço dos indivíduos no estudo obteve pelo menos 20% de perda de peso ou mais.

No **PASSO 2** , ao avaliar adultos diabéticos com sobrepeso ou obesidade, a semaglutida 2,4 mg uma vez por semana atingiu uma redução superior e clinicamente significativa do peso corporal em comparação com o placebo.

No **PASSO 3**, a semaglutida com aconselhamento breve mensal de estilo de vida foi suficiente para produzir uma perda média de peso de 15%, observou ele, já que adicionar uma dieta de baixa caloria e terapia comportamental intensiva acelerou a perda de peso inicial, mas não aumentou a perda de peso final.

No **PASSO 4**, após o aumento da dose para 2,4 mg em 20 semanas, os pacientes perderam 10,6% do peso inicial. Às 68 semanas, aqueles que mudaram para o placebo às 20 semanas perderam 5,4% do peso inicial, enquanto os que permaneceram com semaglutida perderam 17,7% do peso inicial.

Os números reforçam a ideia de que a interrupção do tratamento pode promover o ganho de peso novamente.

As principais causas de abandono de tratamento incluem: alto custo da droga, a via de administração exclusiva injetável, e os efeitos colaterais.

Dentre os efeitos indesejáveis, a náusea ocorreu em 20% dos pacientes, mas foi principalmente leve ou moderado, e já os efeitos gastrointestinais, incluindo constipação, vômito e diarreia, foram transitórios e ocorreram no início da fase de aumento da dose.

Um terço dos pacientes apresentam perda de peso superior a 20% e 10% exibe perda de peso superior a 30% — aproximando-se da eficácia da cirurgia bariátrica. No entanto, quase 10% dos pacientes sem diabetes e mais de 30% dos pacientes com diabetes terão menos de 5% de perda de peso.

Os trabalhos demostram que o resultado do tratamento é individual, e que certas vezes podemos considerar associar outras drogas para obter resultados satisfatórios.

FONTE: PEBMED

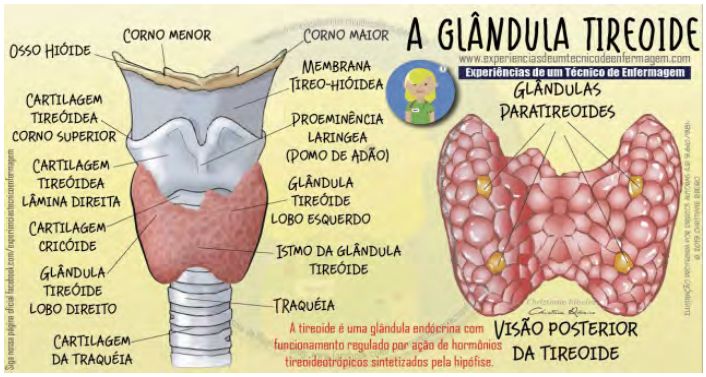
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. A TIREOIDE

Glândula Tireoide

Hipertireoidismo x Tireotoxicose:

- **Hipertireoidismo:** hiperfunção da glândula
- **Tireotoxicose:** síndrome do excesso de hormônio tireoidiano



Tireotoxicose

Quadro Clínico

- **↑Receptores beta-adrenérgicos = INSÔNIA, TREMOR, TAQUICARDIA, SUDORESE, HAS DIVERGENTE, MIDRÍASE, BRONCODILATAÇÃO, SUDORESE**

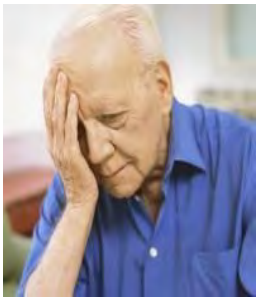
3 PRINCIPAIS CAUSAS DE DESCARGA ADRENÉRGICA EM PROVA:

TIREOTOXICOSE, FEOCROMOCITOMA E HIPOGLICEMIA!

- **↑Metabolismo basal: ↑TFG, ↑DEPURAÇÃO HEPÁTICA DE SUBSTÂNCIAS TÓXICAS, POLIFAGIA, EMAGRECIMENTO** ("come e emagrece"), **HIPERCALCEMIA** (↑turn-over ósseo).
- **↑Produção de calor = INTOLERÂNCIA AO CALOR, ↑TEMPERATURA CORPORAL**
- **Outras: OLHAR FIXO COM RETRAÇÃO PALPEBRAL** (lid lag), **SEPARAÇÃO DA UNHA DO RESPECTIVO LEITO UNGUEAL** (onicólise – unha de Plummer), **HIPERFONESE DE B1 OU SOPROS SISTÓLICOS**, **ATRITO DE MEANS-LERMAN** (ruído sistólico sobre o 2º EIE durante a expiração por atrito entre a pleura normal e o pericárdio hiperdinâmico), **AUMENTO DA ERITROPOIESE E DO VOLUME PLASMÁTICO** (hematócrito normal), **AUMENTO DA SENSIBILIDADE AO WARFARIN**, **ESPLENOMEGALIA, HIPERPLASIA TÍMICA**.

E o HIPERTIREOIDISMO APÁTICO?

Em geral, **nos jovens** predominam os **sintomas neurológicos e subjetivos**; enquanto **nos idosos** os **cardiovasculares e miopáticos**. O termo "hipertireoidismo apático" define justamente esse padrão de tireotoxicose em alguns idosos, quando **PREVALECEM CENÁRIOS COMO FA, IC, SINTOMAS DO TIPO ASTENIA E FRAQUEZA MUSCULAR OU DEPRESSÃO GRAVE.**



Como confirmar a tireotoxicose?

- **TSH + T4 livre ± T3** (não precisa ser T3 livre, pode ser o total).

Por quê? Entendendo os hormônios tireoidianos...

- **Folículo tireoidiano:** unidade morfofuncional da tireoide.
- A **célula folicular** é quem produz o hormônio tireoidiano!

→ **Hormônio tireoidiano** = tireoglobulina (produzido pela célula folicular) + iodo (advém da dieta).

→ **Tireoperoxidase (TPO)** = enzima que junta a tireoglobulina ao iodo que vem da dieta.

Peculiaridades importantes!

→ **O HORMÔNIO FICA ARMAZENADO! A TIREOIDE TEM ESSA PECULIARIDADE!**

O hormônio que você usa hoje é aquele que foi produzido há 2-3 semanas atrás! É por isso que o tratamento com anti-TPO leva 2-3 semanas para fazer efeito = é por causa desse hormônio que fica armazenado!

- **A TIREOIDE PRODUZ 20X + T4 (MEIA-VIDA + LONGA) DO QUE T3** (MEIA-VIDA + CURTA).
- **T4 É UM PRÉ-HORMÔNIO! T3 É O HORMÔNIO BIOLOGICAMENTE ATIVO.**
- Nos tecidos, existe a enzima **DESIODASE I e II**, que **CONVERTE O T4 (PRÉ-HORMÔNIO) EM T3 (FORMA ATIVA).**
- A **DESIODASE III CONVERTE O T4 EM RT3 EM CASOS DE EXCESSO DE T4.**

Desiodase I	Tireoide, fígado e rim (pode ser inibida nas doenças sistêmicas, uso de corticoides, amiodarona, contrastes iodados e deficiência de selênio).
Desiodase II	Tireoide, hipófise (importante para o feedback negativo dos hormônios na hipófise).
Desiodase III	SNC, placenta (a função é diferente, pois inativa o T4 convertendo-o em T3 reverso. A desiodase tipo I seria a responsável pela eliminação do T3 reverso.

Por que eu doso principalmente o T4 e não o T3?

- **O T4 É ALTERADO PRIMEIRO QUE O T3**! É mais sensível!
- Na **tireotoxicose por T3**, claro, é importante dosar o T3!

E por que doso o T4 LIVRE?

- Porque **a fração ligada a TBG sofre influência de vários outros fatores**, como **síndrome nefrótica, hiperandrogenismo** etc. O eixo endócrino **CORRIGE A FRAÇÃO LIVRE!**

Questão de prova...

→ **T4 total diminuído, com T4 livre e TSH normais** = alteração na TBG!
Exemplos: SÍNDROME NEFRÓTICA e HIPERANDROGENISMO.

→ **T4 total aumentado, com T4 livre e TSH normais** = alteração na TBG! **Exemplos: GRAVIDEZ e CIRROSE** (situações de **HIPERESTROGENISMO**).

Entendendo o eixo endócrino...

TRH (hipotálamo) → TSH (hipófise) → T3/T4

- ✓ **Se problema na tireoide:** primário (↓T4, ↑TSH se hipotireoidismo)
- ✓ **Se problema na hipófise:** secundário ↓TSH, ↓T4 se hipotireoidismo)
- ✓ **Se problema no hipotálamo:** terciário

- **Em mais de 90% dos casos o problema é primário!** Uma minoria tem problema secundário! Problema terciário é raro...
- **TSH é o hormônio + sensível do eixo**! É o **1º hormônio que se altera!**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Resumindo...

→ **T4:** mais sensível que T3!

- Livre: forma ativa/não sofre influência da TBG

→ **TSH:** topografa a síndrome (primária x secundária)/grande exame de rastreamento (+ sensível)

→ **T3:** pode causar tireotoxicose por T3 (5% dos casos)/pode pedir T3 total (sofre pouca influência nas alterações da TBG).

Treinamento:

- **Hipertireoidismo primário: ↑T4L e ↓TSH**
- **Hipertireoidismo secundário: ↑TSH e ↑T4L**
- **Hipotireoidismo primário: ↓T4L e ↑TSH**
- **Hipotireoidismo secundário: ↓TSH e ↓T4**
- **Tireotoxicose por T3: ↓TSH, T4 normal e ↑T3**

Esse achado é mais característico das regiões carentes de iodo, portadores de doença de Graves em fase inicial ou nódulo hiperfuncionante.

- **Hipertireoidismo subclínico: ↓TSH e T4 livre normal**
- **Hipotireoidismo subclínico: ↑TSH e T4 livre normal**

TABELA 22.1 Diagnóstico laboratorial

Achados	Diagnóstico
↓TSH, ↑ T3, ↑ T4 livre	Hipertireoidsmo primário, tireoidites
↓TSH, ↑ T3, ↔ T4 livre	Hipertireoidismo primário com T3 toxicose
↓TSH, ↔ T3, ↑ T4 livre	Hipertireoidismo primário com T4 toxicose
↓TSH, ↔ T3, ↔ T4 livre	Hipertireoidismo subclínico
↑ ou ↔ TSH, ↑ T3, ↑ T4 livre	Hipertireoidismo secundário (adenoma hipofisário secretor de TSH)

↓, diminuído; ↑, aumentado; ↔, normal.

Achados laboratoriais inespecíficos:

- **LEUCOPENIA** (comum), **HIPERCALCIÚRIA** e **HIPERCALCEMIA** (ocasionais) e **HIPERBILIRRUBINEMIA** (casos mais graves), além de **AUMENTO DE TRANSAMINASES, FA E GGT**, demonstrando comprometimento hepático. Leve **ANEMIA NORMO-NORMO** pode ocorrer (pois apesar de haver aumento da massa de células vermelhas, também há um aumento do volume plasmático). Em raros casos ocorre anemia hipo/micro.

Observação 1: BÓCIOS

- O grande responsável pelo surgimento é o **↑TSH!**
- Podem ser causados por um hipotireoidismo OU hipertireoidismo!

Observação 2: EFEITOS DE WOLFF-CHAIKOFF x JOD BASEDOW

- **WOLFF-CHAIKOFF** = "dá iodo e faz HIPOtireoidismo"
- **JOD-BASEDOW** = "dá iodo e faz HIPERtireoidismo"

O excesso de iodo tende a frear a síntese hormonal pela tireoide (Wolff-Chaikoff). No entanto, em situações de carência de iodo, o iodo pode aumentar a síntese por conta da avidez das células hipertrofiadas da glândula (Jod-Basedow).

Qual é a CAUSA da tireotoxicose?

→ **COM hipertireoidismo:**

- **Doença de Graves (ou Bócio Difuso Tóxico)**
- **Bócio Multinodular Tóxico.** "Tireoide cheia de nódulos funcionantes."
- **Adenoma Tóxico (Plummer).** "Tireoide com um nódulo funcionante."
- **Tumor hipofisário produtor de TSH (hipertireoidismo secundário)**

Obs: se tem "tóxico" no nome = hipertireoidismo PRIMÁRIO!

→ **SEM hipertireoidismo:**

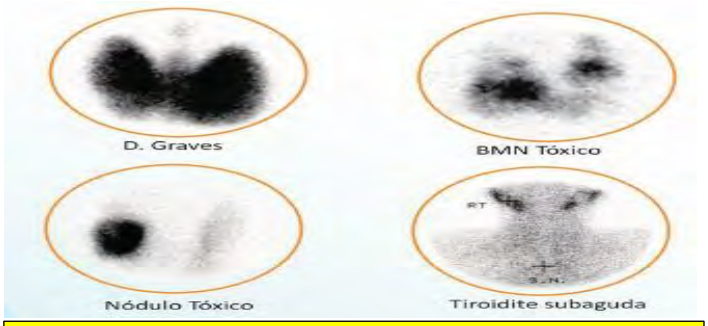
- **Tireoidite**
- **Tireotoxicose factícia (uso de hormônio).**

"As provas geralmente utilizam um paciente que está usando hormônio tireoidiano para FÓRMULA DE EMAGRECIMENTO."

Como diferenciar as principais causas de prova?

RAIU (NORMAL: 5-30% de captação)

COM hipertireoidismo (Doença de Graves)	SEM hipertireoidismo (Tireoidite)
RAIU = 35-95%	RAIU < 5%



DOENÇA DE GRAVES

Definições:

→ Doença AUTOIMUNE (+ comum em mulher)

- **ANTI-TRAB (ESTIMULADOR).** "É uma cópia do TSH. Principal!"
- **ANTI-TPO (80%).** "Característico de Hashimoto (95%), mas pode estar presente."
- **ANTI-TG**. "Também pode estar presente."

Fatores de risco:

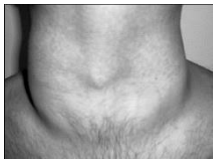
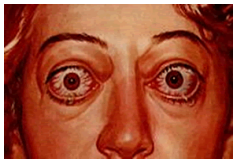
- Como fatores de risco para a doença de Graves temos a participação de **FATORES GENÉTICOS** (HLA-DR, CTLA-4, CD25, FCRL3 e CD226) e uma **PREDISPOSIÇÃO FAMILIAR IMPORTANTE**, com cerca de 15% dos pacientes apresentando um parente com a mesma desordem. Fatores ambientais como **TABAGISMO, DIETA RICA EM IODO, EVENTOS ESTRESSANTES E INFECÇÕES PRÉVIAS** também podem estar associados.

Quadro Clínico:

- **TIREOTOXICOSE**
- **Bócio DIFUSO** (pode ser acompanhado de SOPRO e FRÊMITO).

"Doença de Graves também é conhecido como BÓCIO DIFUSO TÓXICO. O TSH está baixo, mas o anti-TRAb funciona como se fosse ele!"

- **DERMOPATIA: MIXEDEMA** (sem cacifo/inflamatório/rico em proteínas). O local mais comum é o **PRÉ-TIBIAL.**
- **EXOFTALMIA** (inflamação da musculatura retro-orbitária)

(*) Curiosamente, **OS ACHADOS CLÍNICOS EXTRATIREOIDIANOS SEGUEM UM CURSO MUITAS VEZES INDEPENDENTE DA DOENÇA DE BASE!**

(*) Atenção aqui! A tireotoxicose tem manifestações oculares resultantes da hiperestimulação simpática (retração palpebral e olhar assustado), que devem ser diferenciados da oftalmopatia infiltrativa na doença de Graves!

- ✓ Quando a exoftalmia evolui rapidamente, ela se torna a principal preocupação na doença. Pode haver oftalmoplegia exoftálmica, caracterizada pela fraqueza da musculatura ocular e graus variáveis de estrabismo e diplopia. A complicação mais temida é a compressão do nervo óptico, capaz de levar à cegueira.

ATENÇÃO! A oftalmopatia unilateral pode ser vista em 10% dos casos. No entanto, nessa situação, estamos obrigados a solicitar um exame de imagem do crânio para afastar causas locais de acometimento ocular unilateral, como tumores oculares, aneurisma de carótida interna, etc.

(*) A **ACROPATIA** é incomum (< 1%), sendo representada pelo baqueteamento digital, edema nos dedos dos pés e das mãos (assimétrico), indolor, com ou sem reação periosteal. Geralmente acompanha a **DERMOPATIA** (fenômeno autolimitado e sem tratamento específico).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ATENÇÃO!

CERCA DE 25% DOS PACIENTES APRESENTAM REMISSÃO ESPONTÂNEA DA DOENÇA. Os demais pacientes persistem com ela, variando o grau de intensidade, ou apresentam uma forma cíclica, com períodos de remissão e exacerbação. De uma forma geral, a doença tende a se agravar sem o tratamento específico. **METADE DOS PACIENTES TORNA-SE HIPOTIREOIDEO APÓS 20-30 ANOS DE DOENÇA**, provavelmente por uma destruição imunológica da glândula.

Diagnóstico:

- **Clínica + TSH↓ + T4L e T3↑**
- **Na dúvida: anticorpos/RAIU**

A RAIU não costuma ser importante, mas tem como indicação principal a diferenciação com a tireotoxicose das tireoidites subagudas, que apresentam captação de iodo radioativo baixa a desprezível. A captação elevada e difusa praticamente sela o diagnóstico em casos duvidosos.

A medida do anti-TPO também pode ser útil para o diagnóstico diferencial com outras causas de hipertireoidismo. A pesquisa do TRAb, por outro lado, apesar de ser mais característica da doença de Graves, não é necessária na maioria dos casos.

A contraindicação à RAIU (ex: gravidez), a avaliação do risco de disfunção tireoidiana neonatal e o diagnóstico em pacientes com quadro duvidoso (ex: exoftalmia unilateral e função tireoidiana normal) são exemplos de situações nas quais a pesquisa do TRAB seria necessária. Os títulos de TRAB também podem ser utilizados com valor prognóstico, indicando maior chance de recidiva da doença quando for interrompido o tratamento.

Tratamento:

→ **MEDICAMENTOSO**

- **BETA-BLOQUEADOR** (sintomático). O propranolol (10-40mg 6/6-8/8h) é a droga classicamente mais utilizada (tem a particularidade de inibir o T4 → T3)
- **METIMAZOL OU PROPILTIURACIL** (escolha no 1º trimestre da gestação).
  - ✓ Detalhe: como bloqueiam apenas a síntese de novos hormônios, aqueles que já haviam sido produzidos e estavam estocados continuam ganhando a circulação nas 3-8 semanas subsequentes.

METIMAZOL (TAPAZOL, comprimido de 5 e 10mg).
Dose de ataque (4-6 semanas): 5-10mg em caso de T4 livre entre 2-3ng/dl, 10-20mg para T4 livre entre 3-4ng/dl, 20-40mg para T4 livre > 4ng/dl, em 1-2 tomadas.
Manutenção: 5-10mg/dia, em uma tomada

PROPILTIOURACIL (comprimido de 50 e 100mg);
Dose de ataque (4-8 semanas): 150-450mg/dia, em 3 tomadas, de acordo com o T4 livre (semelhante ao MMZ).
Manutenção: 50-100mg/dia, em duas tomadas

- Essa é a recomendação do último guidelene da American Thyroid Association, podendo apresentar discrepância em relação a outras referências. A equivalência aproximada é a seguinte: **100MG DE PTU = 10MG DE MMZ.**
- **MMZ COSTUMA SER A DROGA DE ESCOLHA!** É mais barata, possui efeito mais rápido e pode ser utilizado em dose única diária.
- O **PTU** fica como tratamento de segunda linha, exceto em **GESTANTES NO PRIMEIRO TRIMESTRE, PACIENTES EM CRISE TIREOTÓXICA E ALÉRGICOS/INTOLERANTES AO MMZ.** Entre suas vantagens está o fato de também inibir a conversão periférica de T4 em T3 em doses > 600mg/dia (bom para os casos mais graves). Também possui **efeito imunossupressor e menor passagem pela barreia placentária**. Contudo, mesmo nas gestantes, essa preferência cai nos meses consecutivos, pelo risco de lesão hepática.

ATENÇÃO!

- É importante destacar que **o TSH leva em torno de 3 meses para normalizar**, pois os tireotrofos se encontram atrofiados e levam um certo tempo para recuperaram a sua função. Portanto, **DEVE-SE MONITORAR A FUNÇÃO TIREOIDIANA PELO T4 LIVRE. A meta é o eutireoidismo (T4 LIVRE ENTRE 0,9 – 2,0). UMA VEZ QUE ESSES VALORES SÃO ATINGIDOS, PODEMOS REDUZIR A DOSE DA DROGA EM 30-50% A CADA CONSULTA.** Para cada ajuste de dose, deve ser solicitado novo exame após 4-6 semanas. Quando a dose de manutenção for atingida, o paciente passa a fazer exames a cada 4-6 meses.

MUITA ATENÇÃO!

- Se a estratégia é manter a tionamida até a remissão do estado de hipertireoidismo, apesar de não existir um período rígido e pré-definido, em geral **RECOMENDA-SE O TRATAMENTO POR ATÉ 12-18 MESES.** Precisamos apenas lembrar que a doença não foi necessariamente curada e que **CERCA DE 50% DOS PACIENTES RECIDIVAM**.

Principais fatores de recidiva: SEXO MASCULINO, JOVENS, TABAGISTAS E HISTÓRIA DE ALERGIA, HIPERTIREOIDISMO GRAVE OU BÓCIO VOLUMOSO.

- ✓ Os pacientes que respondem melhor ao tratamento são aqueles com hipertireoidismo subclínico, glândula pequena e sem oftalmopatia ativa. Frente a uma recidiva, até pode ser tentado mais um curso de terapia com drogas antitireoidianas, embora, nesta situação, a conduta mais recomendada seja a ablação da tireoide com administração de iodo radioativo.

E OS EFEITOS COLATERAIS?

DERMATOLÓGICOS:
- Rash cutâneo, prurido, alopécia

REUMATOLÓGICOS:
- Artralgia, mialgia, síndrome LES-like, vasculite ANCA+

HEMATOLÓGICOS:
- Granulocitopenia, agranulocitose, doença do soro, trombocitopenia, linfonodomegalia

NEUROLÓGICOS:
- Neurite

GASTROINTESTINAIS:
- Sialoadenite, perda do paladar, hepatite (PTU), colestase (MMZ)

PSIQUIÁTRICOS:
- Psicose tóxica

Quais os mais importantes?

Os mais graves são **HEPATITE MEDICAMENTOSA** com o **PTU; COLESTASE** com o **MMZ**; **VASCULITE ANCA+; LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA E AGRANULOCITOSE.**

Outras alternativas de tratamento...

→ **IODO RADIOATIVO (131I)**

- **SE RECIDIVA OU REAÇÃO TÓXICA AS DROGAS.**
- **Contraindicação:** gravidez/aleitamento/grandes bócios
- **Complicação:** desenvolvimento de hipotireoidismo (metade dos pacientes desenvolve hipotireoidismo dentro dos primeiros 10 anos de tratamento), tireoidite pós-radiação.
  - ✓ A tireoidite pós-radiação, quando presente, em geral aparece dentro de **1 semana após início do tratamento**, sendo caracterizada pela liberação de quantidades excessivas de hormônios pré-formados no sangue. Nesse caso, há o risco de **CRISE TIREOTÓXICA** por lesão actínica da glândula. Por essa razão, aconselha-se, pelo menos nos idosos ou cardiopatas, o tratamento com **drogas antitireoidianas por pelo menos 1 mês antes da aplicação do radiofármaco, seguida de sua suspensão por pelo menos 2 dias antes da aplicação, a fim de tentar atingir o eutireoidismo** (ou pelo menos reduzir os níveis de T4 livre) **antes do iodo radioativo**. A suspensão da droga antes da dose do radioiodo serve para maximizar a captação do iodo pela glândula. O mesmo é válido para pacientes já muito sintomáticos, pois a tendência é uma exacerbação dos sintomas com a tireoidite. O MMZ é a melhor droga para o pré-tratamento e o tratamento da tireoidite deve ser feito com AINE.
  - ✓ Cabe marcar que A **OFTALMOPATIA PODE SER EXACERBADA DURANTE A TERAPIA COM RADIOIODO**, principalmente nos tabagistas. Desta forma, existem protocolos que recomendam o início de prednisona 0,4-0,5mg/kg 2-3 dias antes do radioiodo e a manutenção da dose por 1 mês, com retirada gradual nos 2 meses seguintes. Outra estratégia é postergar o tratamento até a melhora da oftalmopatia; enquanto isto, o hipertireoidismo é tratado com drogas antitireoidianas.
  - ✓ **ATENÇÃO AQUI**! Após 5 dias a aplicação do iodo-131, as medicações antitireoidianas e os betabloqueadores costumam ser reiniciadas e mantidas por alguns meses, uma vez que o hipertireoidismo persiste durante 8-12 semanas após a ablação com iodo radioativo. A melhora da tireotoxicose é evidente em cerca de 4-5 semanas e, como já dito, 80% dos indivíduos são curados com dose única. Hipertireoidismo persistente pode ser tratado com um novo curso de radioiodo após 6 meses.

→ **TIREOIDECTOMIA** (subtotal, de preferência):

- **SEM MELHORA FARMACOLÓGICA + CI AO IODO RADIOATIVO**
- **Indicações relativas:** fumantes com oftalmopatia moderada a grave; pacientes que desejam rápido controle da doença e baixa aderência ao uso da medicação.
  - ✓ **Não esquecer do preparo pré-operatório com PTU ou MMZ nas 6 semanas que antecedem a cirurgia e do IODETO 7-10 dias antes** (lugol ou SSKI). É a terapia que diminui a vascularização da glândula e facilita o procedimento. Em casos de cirurgia de urgência, emprega-se a dexametasona (0,5mg 6/6h), propranolol (40mg 8/8h) e ácido iopanoico (um inibidor da desiodase I – 500mg 6/6h) por um período de 5 dias antes do procedimento.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

E o iodeto?

Como já visto, diminui a sensibilidade da tireoide ao TSH, por mecanismo de autorregulação pelo iodo ou efeito de Wolff-Chaikoff. Assim, além de inibir a síntese dos hormônios tireoidianos, ele inibe também a liberação desses hormônios pela glândula hiperfuncionante (visto que o TSH é fundamental para todos os processos). Uma vantagem, portanto, é o seu efeito na melhora da sintomatologia ocorrer mais rápido do que com o uso das tioureias, que inibem apenas a síntese hormonal. Por outro lado, o iodedo aumenta os estoques tireoidianos de iodo, o que retarda a resposta clínica às tionamidas e pode causar piora do hipertireoidismo quando a terapia é suspensa. Além disso, retarda a terapia com radioiodo por algumas semanas ou meses, pois diminui a captação do iodo radioativo.

As formas de iodeto disponíveis são o LUGOL (6mg/gota) - 3-5 gotas 8/8h e a solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) (38mg/gota) - 1-2 gotas 8/8h. Suas principais indicações são: após radioablação com I131 (enquanto o efeito terapêutico não se fez sentir); preparo para a tireoidectomia (7-10 dias para reduzir o tamanho e vascularização da glândula); e como auxiliar no controle da crise tireotóxica grave.

MEDIDAS HEROICAS...

Sobretudo para os alérgicos às tionamidas, são possibilidades terapêuticas a administração de **CARBONATO DE LÍTIO** (inibidor da liberação hormonal) e de **COLESTIRAMINA** (liga-se ao T4 e impede sua reabsorção pelo ciclo entero-hepático nos casos suspeitos de intoxicação exógena).

Tratamento da Oftalmopatia:

- **Formas brandas: COLÍRIO** de metilcelulose (lágrima artificial) e uso de óculos escuros. **DIURÉTICOS** para reduzir o edema de estruturas periorbitárias. Alguns recomendam suplementação de selênio. Interromper tabagismo é importante. Glitazonas devem ser evitadas em diabéticos (mecanismo desconhecido de piora do quadro).

- **Formas moderadas-graves: PREDNISONA** 60-80mg/dia por 2-4 semanas. A **RADIOTERAPIA** orbitária pode ser usada em associação, melhorando principalmente o edema.

- **Formas graves**: **PULSOTERAPIA COM METILPREDNISOLONA** seguida de dose de manutenção oral de prednisona. Se refratários: rituximabe por injeção retro-ocular.

- **NÃO EXISTEM ESTUDOS COMPROVANDO QUE A ABLAÇÃO DA TIREOIDE** (através da cirurgia, radioterapia ou ambos) **MELHORE A OFTALMOPATIA**. Contudo, após a estabilização da doença ocular, cirurgia de descompressão da órbita pode ser indicada, para correção da diplopia e outras alterações crônicas. **O HIPOTIREOIDISMO TEM EFEITO DELETÉRIO SOBRE A OFTALMOPATIA**, devendo ser tratado sempre que estiver presente.

Tratamento da Dermopatia:

- Pode ser feito com o **USO TÓPICO DE GLICOCORTICOIDE DE ALTA POTÊNCIA**. A terapia com **OCTREOTIDE** tem sido recomendada por alguns autores, com resultados aparentemente benéficos. A **REMOÇÃO CIRÚRGICA NÃO É RECOMENDADA.**

HIPERTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

As causas do hipertireoidismo subclínico (níveis suprimidos de TSH com níveis normais de T3 e T4 livres) são as mesmas do hipertireoidismo. Esta condição apresenta risco de progressão para hipertireoidismo franco, risco de efeitos cardíacos (FA, IC, etc) e efeitos esqueléticos (aumento da reabsorção óssea com diminuição da densidade mineral óssea).

Contudo, **NÃO HÁ CONSENSO COM RELAÇÃO AO TRATAMENTO** do hipertireoidismo subclínico.

- ✓ Em pacientes com alto risco para complicações cardíacas ou esqueléticas (ex: idosos ou mulheres na pós-menopausa que não estejam fazendo reposição hormonal), inicia-se o tratamento se o TSH for < 0,1.
- ✓ Nos pacientes com alto risco e TSH entre 0,1-0,5 e pacientes de baixo risco e TSH < 0,1 pode-se considerar o tratamento.
- ✓ Nos pacientes com baixo risco e TSH entre 0,1-0,5 está indicado apenas o acompanhamento.

BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO (BMT)

Conceitos Iniciais:

- Presença de **MÚLTIPLOS NÓDULOS AUTÔNOMOS E HIPERFUNCIONANTES, COM ELEVAÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS** (tóxicos).

- Ocorre principalmente em **MULHERES ACIMA DE 50 ANOS**.

Clínica:

- Pode haver **QUADRO TÍPICO DE TIREOTOXICOSE** (gravidade menor que Graves).

- Na maioria dos casos o paciente procura o médico devido aos **SINTOMAS COMPRESSIVOS** (disfagia, dispneia, etc).
- **SINAL DE PEMBERTON** geralmente positivo

Diagnóstico:

- **CINTILOGRAFIA:** mostra o clássico padrão de múltiplos nódulos de captação variável, com alguns hipercaptantes.
- Geralmente encontramos **TSH baixo, T4 aumentado ou no limite superior da normalidade e T3 aumentado**

Tratamento:

- A terapia de escolha é **CIRURGIA** (escolha) OU **RADIOABLAÇÃO** (se risco cirúrgico elevado). Como não há remissão espontânea, as drogas antitireoidianas em associação aos betabloqueadores apenas controlam temporariamente os sintomas no início do quadro.

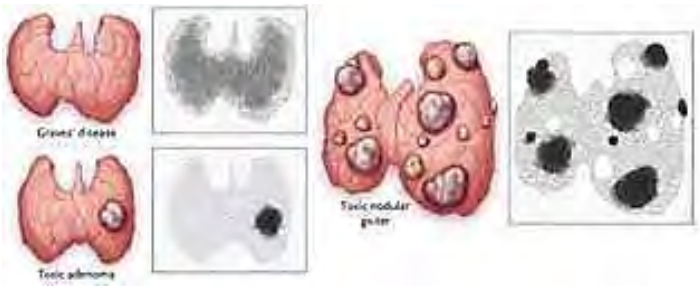
ADENOMA TÓXICO (DOENÇA DE PLUMMER)

Conceitos Iniciais:

- É o hipertireoidismo causado por **NÓDULO SOLITÁRIO** e autônomo que produz quantidades excessivas de hormônio tireoidiano, **INDEPENDENTE** do estímulo de TSH. A fisiopatologia está relacionada a mutações somáticas ativadoras de THS-R e da proteína G.
- O risco de malignidade é quase nulo.

Diagnóstico:

- Pode ser uma das causas de **tireotoxicose por T3.** A maioria apresenta diâmetro maior que 3cm antes de levar ao hipertireoidismo e pode ser identificada à palpação. A **CINTILOGRAFIA** confirma a presença de uma lesão **"QUENTE".** Não há necessidade de realização de PAAF.



Tratamento:

- **RADIOABLAÇÃO** é geralmente o tratamento de escolha. A **CIRURGIA** é preferencial para jovens e com nódulos muito grandes. Atualmente, a utilização de **MÚLTIPLAS INJEÇÕES (> 5 APLICAÇÕES) DE ETANOL** sobre o nódulo, assim como a ablação por radiofrequência, guiadas por USG, têm obtido grande sucesso.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

OUTRAS CAUSAS

TIREOIDITES: tireotoxicose secundária a liberação transitória de hormônios tireoidianos após um quadro inflamatório. **A CAPTAÇÃO DE 24H COM IODO-131 É REDUZIDA OU NULA**. **OS NÍVEIS SÉRICOS DE TIREOGLOBULINA ESTÃO ELEVADOS.**

TIREOTOXICOSE FACTÍCIA: ocorre via **HORMÔNIOS EXÓGENOS**, que podem estar presentes em muitas fórmulas para emagrecer. **O TSH está sempre suprimido, com T3 e T4 livre variando.** Se o hormônio administrado for a levotiroxina, teremos níveis elevados de T4 livre e níveis baixos de T3; se o hormônio administrado for o T3, encontraremos níveis baixos de T4L e elevados de T3. A ausência de bócio e oftalmopatia, uma **CAPTAÇÃO DE 24H COM I-131 REDUZIDA OU NULA** e uma **TIREOGLOBULINA SÉRICA BAIXA** (ao contrário das tireoidites) fecham o diagnóstico.

HIPERTIREOIDISMO CENTRAL: aqui incluem-se os hipertireoidismos secundário (hipófise) e terciário (hipotálamo), com destaque para os **ADENOMAS HIPOFISÁRIOS PRODUTORES DE TSH**, que respondem por menos de 1% dos tumores hiperfuncionantes da hipófise. Costumam se apresentar como macroadenomas (> 1cm), podem vir acompanhados de outras síndromes hiperfuncionantes (ex: prolactinoma) ou de pan-hipopituitarismo e o diagnóstico se faz com exames de imagem e a **elevação dos níveis da SUBUNIDADE ALFA do TSH.**

CRISE TIREOTÓXICA

Conceitos Iniciais

- Emergência médica relacionada à exacerbação do estado de hipetireoidismo. Letalidade de 20-30%.
- **Os níveis hormonais NÃO SÃO MAIS ALTOS quando comparados com a tireotoxicose não complicada**. Explicações: aumento das catecolaminas e seus receptores ou aumento súbito dos níveis de T4 livre.
- **Principais fatores precipitantes:** infecções, cirurgia, trauma a glândula, terapia com iodo radioativo, suspensão de drogas antireoidianas, amiodarona, ingestão de hormônios tireoidianos, insuficiência cardíaca, toxemia da gravidez, hipoglicemia, parto, estresse emocional importante, embolia pulmonar, AVE e cetoacidose diabética.

Como descobrir se é crise tireotóxica...

Tabela 1. Índice de Burch e Wartfosky

➢ Disfunção Termoreguladora Temperatura (ºC)		➢ Disfunção Cardiovascular (Taquicardia)	
37,2 – 37,7	5 pontos	100 – 109	5 pontos
37,8 – 38,3	10 pontos	110 – 119	10 pontos
38,4 – 38,8	15 pontos	120 – 129	15 pontos
38,8 – 39,4	20 pontos	130 – 139	20 pontos
39,5 – 39,9	25 pontos	> 140	25 pontos
> 40	30 pontos		
➢ Disfunção de Sistema Nervoso Central		**➢ Disfunção Cardiovascular (Insuficiência Cardíaca Congestiva)**	
Ausente	0 pontos	Ausente	0 pontos
Leve: Agitação	10 pontos	Leve: Edema Periférico	5 pontos
Moderado: delirium, psicose, letargia extrema	20 pontos	Moderada: Estertores em bases pulmonares	10 pontos
Grave: Crise Convulsiva, Coma	30 pontos	Grave: Edema pulmonar	20 pontos
➢ Disfunção Gastrointestinal e Hepática		**➢ Disfunção Cardiovascular (Fibrilação Atrial)**	
Ausente	0 pontos	Ausente	0 pontos
Moderada: Diarréia, náuseas/vômitos, dor abdominal	10 pontos	Presente	10 pontos
Grave: Icterícia inexplicável	20 pontos	**➢ Fator Desencadeante**	
		Negativo	0 pontos
		Positivo	10 pontos
➢ Escore (somatório dos pontos)			
< 25		Baixa probabilidade de Crise Tireotóxica	
25 – 44		Crise Tireotóxica Iminente	
> 45		Altamente sugestivo de Crise Tireotóxica	

Conduta:

(1) PTU em doses altas (500-1.000mg de ataque + 250mg a cada 4 horas) por via oral, SNG ou até mesmo pelo reto. O MMZ (30mg 12/12h) também pode ser utilizado, mas o PTU costuma ser preferido para inibir a convresão periférica de T4 em T3.

(2) IODO (após 1h da dose de PTU): lugol 10 gotas VO 8/8h ou SSKI 5 gotas 6/6h ou ácido iopanoico 0,5mg 12/12h para gerar o efeito de Wolff-Chaikoff.

(3) PROPRANOLOL: intravenoso na dose de 2mg 4/4h ou via oral 60-80mg 4/4h. Lembre que altas doses inibem a desiodase I. Como opção, temos o diltiazem 30-60mg 4/4h ou 6/6h.

(4) DEXAMETASONA: 2mg IV 6/6h (alternatica: hidrocortisona 300mg + 100mg IV 8/8h). Os glicocorticoides em altas doses também inibem a desiodade tipo I.

TIREOIDITES

Definições:

A TIREOIDITE PASSA POR FASES! (Inflamação > tireotoxicose > hipotireoidismo)

- **Se subaguda** = "evolui fase por fase" e **abre o quadro com tireotoxicose**!
- **Se crônica** = "vai da inflamação para o hipotireoidismo" e **abre o quadro com hipotireoidismo!**

Classificação:

Tipo	Evolução	Causa	Função Tireoidiana	RAIU	Anti-TPO
Dolorosa					
Supurativa	Aguda	Bacteriana	Normal	Normal	Ausente
Trauma/ Irradiação	Aguda	Destruição parênquima	Variável	< 5%	Ausente
Granulomatosa De Quervain	Subaguda	Viral	Variável	< 5%	Baixo ou ausente
Indolor					
Amiodarona	Aguda ou Subaguda	Inflamação	Hiper ou hipo	Baixa	Ausente
IFN-alfa	Aguda ou Subaguda	Inflamação	Hiper ou hipo	Baixa	5-10%
IL-2	Aguda ou Subaguda	Inflamação	Hiper ou hipo	Baixa	< 10%
Lítio	Aguda ou Subaguda	Autoimune	Hiper ou hipo	Baixa	33%
Pós-parto	Subaguda	Autoimune	Variável	< 5%	Elevado, persistente
Linfocítica Subaguda	Subaguda	Autoimune	Variável	< 5%	Presente, Persistente
Hashimoto	Crônica	Autoimune	Normal ou hipo	Normal ou baixa	Elevado, Persistente
Riedel	Crônica	Fibrose	Normal ou baixa	Normal ou baixa	Presente

Aguda

Induzida por drogas: AMIODARONA/LÍTIO/INTERFERON ALFA

O **carbonato de lítio** é empregado com frequência no tratamento da desordem bipolar e pode ser responsável por uma tireoidite destrutiva cursando com hipo ou hipertireoidismo; inibição do acoplamento da MIT e DIT e a secreção de T4 e T3 da glândula tireoidiana; e aumento da concentração de autoanticorpos em pacientes com tireoidite autoimune, facilitando o desenvolvimento de hipotireoidismo.

A **amiodarona** tem 40% da sua composição baseada no iodo e, por ser uma droga de depósito, níveis elevados de iodo podem permanecer na circulação até 6 meses após sua interrupção. = pode ocasionar 3 efeitos principais:

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- ✓ Supressão aguda e transitória da função tireoidiana pela sobrecarga de iodo (**EFEITO WOLFF-CHAIKOFF**), inibição das desiodases e antagonismo parcial dos receptores dos hormônios tireoidianos. A tendência é que a função volta ao normal após adaptação da glândula a estas alterações iniciais.

- ✓ **HIPOTIREOIDISMO**: pode acontecer em até 13% dos pacientes que fazem uso de amiodarona em áreas com grande ingestão de iodo, provavelmente por uma incapacidade da glândula em "escapar" do efeito da sobrecarga de iodo. Não é necessária a suspensão da droga, mas apenas a reposição hormonal e a monitorização do TSH destes pacientes.

- ✓ **TIREOTOXICOSE**: existem 2 formas descritas. Na **TIPO I**, observa-se uma **ANORMALIDADE TIREOIDIANA SUBJACENTE** (Graves subclínico, bócio nodular) e a síntese excessiva de hormônio se deve ao efeito do iodo (**FENÔMENO DE JOD-BASEDOW**), com a cintilografia usualmente demonstrando captação do iodo-131. Na **TIPO II**, existe ativação lisossomal pela droga, fenômeno que leva a uma tireoidite destrutiva. As formas leves do tipo II podem resolver espontaneamente ou levar ao hipotireoidismo. A captação do iodo-131 costuma estar baixa ou ausente. Na tireotoxicose, caso seja possível, a droga deve ser suspensa, ainda que, no curto prazo, não acarretará mudanças significativas por se tratar de uma droga de depósito. Neste caso, drogas antitireoidianas, perclorato de potássio, corticoides e lítio podem ser utilizados. A melhor medida para longo prazo, caso não seja possível a interrupção, é a tireoidectomia quase total, a ser realizada naqueles pacientes com risco cirúrgico permissivo.

Pós-Parto

- Cerca de 5-7% das parturientes desenvolvem tireoidite pós-parto, provavelmente como consequência de um **PROCESSO AUTOIMUNE**. A maior parte (80%) permanece com a função normal após 1 ano; as demais podem flutuar entre hipo e hipertireoidismo.
- A lesão é caracteristicamente **INDOLOR e a VHS se mantém normal.**
- O tratamento é apenas **SINTOMÁTICO** com betabloqueadores e 30-50% das mulheres desenvolvem hipotireoidismo permanente dentro de 9 anos.

Subaguda

Granulomatosa subaguda (de Quervain)

- Dolorosa/pós-viral/↑VHS/AINES/Prednisona em casos graves

O diagnóstico da fase tireotóxica da doença é muito difícil nos pacientes que não desenvolvem dor. Nesses casos, comumente, a suspeita diagnóstica inicial recai sobre a doença de Graves ou mesmo sobre o bócio multinodular tóxico. Não raramente é instituído tratamento inadequado. A tireoidite subaguda pode permanecer por vários meses, mas acabará por desaparecer espontaneamente, com um retorno da arquitetura e função tireóidea normal. É esperada normalização da função tireoidiana e da VHS após cerca de quatro meses desde a instalação da tireoidite. Assim, como se trata de uma doença autolimitada, o tratamento deve ser sintomático (AINE ou AAS). Nos casos mais graves, pode ser necessário o uso de corticosteroides. Alguns pacientes desenvolvem hipotireoidismo transitório após a resolução da tireoidite, e pode haver necessidade de reposição hormonal.

Linfocítica Indolor

- Difícil diagnóstico/variante leve e autolimitada de Hashimoto/Anti-TPO positivo em 50% dos casos/Sem tratamento específico

Crônica

Esclerosante de Riedel

Fibrose do parênquima/endurecimento do pescoço/associação com colangite esclerosante e fibrose retroperitoneal/parece neoplasia

Faz parte do grupo das tireoidites crônicas, assim como a de Hashimoto. Trata-se de um distúrbio raro, caracterizado por fibrose do parênquima e dos tecidos circundantes (músculos), levando ao endurecimento do pescoço e hipotireoidismo. O comprometimento da traqueia pode originar dispneia e exigir cirurgia. Clinicamente, a tireoidite de Riedel pode estar associada à colangite esclerosante e à fibrose retroperitoneal. Pode ser difícil diferenciar a tireoidite de Riedel da neoplasia de tireoide.

Doença de Hashimoto (linfocítica crônica)

- **DOENÇA AUTOIMUNE** (**ANTI-TPO positivo em 95-100% dos casos!**)
- **Outros anticorpos envolvidos: ANTI-TG** (95-100%) e **ANTI-TRAB** (15-20%). Lembre que o anti-TRAB pode ser estimulador ou bloqueador!
- **Clínica típica: ABRIR O QUADRO COM HIPOTIREOIDISMO + BÓCIO (GERALMENTE DIFUSO E HETEROGÊNEO, MAS ALGUMAS VEZES PODE TER ASPECTO MULTINODULAR** (em 25% dos casos pode não haver bócio).
- **Fatores genéticos envolvidos: HLA-DR3, DR4 e DR5; CTLA-4**
- **Se fizer PAAF:** células de **ASKANAZI** (patognomônico)
- **TIREOTOXICOSE (HASHITOXICOSE):** menos comum → alguns pacientes com tireoidite crônica autoimune podem ter os dois tipos de anticorpo antirreceptor de TSH, predominando em momentos diferentes da doença. Nesse caso, são alternadas fases de hipotireoidismo com fases de hipertireoidismo.
- **RISCO DE LINFOMA DE TIREOIDE** (tumor linfocítico crônico...). "CA + Hashimoto = linfoma!"
- É a **principal causa de hipotireoidismo no nosso meio**!

Tratamento:

- **Na fase de tireotoxicose: BETABLOQUEADOR**
- **Na fase de hipotireoidismo: LEVOTIROXINA** (mais detalhes adiante)

Hipotireoidismo

- Principais fatores de risco: idade > 65 anos, sexo feminino (8:1), puerpério, história familiar, irradiação prévia de cabeça e pescoço, doenças autoimunes (vitiligo, DM1, anemia perniciosa, etc), amiodarona, lítio, IFN-alfa, síndromes de Down e Turner, dieta pobre em iodo, infecção crônica pelo HCV.

Quadro clínico:

- **↓Receptores beta-adrenérgicos = BRADICARDIA, HAS CONVERGENTE**
- **↓Metabolismo basal = DISLIPIDEMIA, GANHO DE PESO** ("come pouco e ganha peso"), **ANEMIA** (na verdade, pancitopenia).
- **↓Produção de calor = INTOLERÂNCIA AO FRIO, ↓TEMPERATURA CORPORAL**
- **RAREFAÇÃO DE PELOS, MADAROSE** (perda do terço distal da sobrancelha)

ENCEFALOPATIA DE HASHIMOTO

Trata-se de uma síndrome rara que acomete indivíduos portadores de anti-TPO, levando à mioclonia, confusão mental e coma, sem uma relação direta com a tireoidite autoimune ou hipotireoidismo. O EEG revela atividade de onda lenta. As manifestações costumam responder ao uso de esteroides.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Laboratório:

- **Anemia em GRAUS VARIADOS** (normo/normo, macro ou micro/hipo)
- **DISLIPIDEMIA** é comum, tanto por aumento de LDL, quanto de TG
- **CPK, LDH e TGO** podem aumentar devido miopatia

Etiologia e Diagnóstico:

DOSAR TSH E T4 LIVRE (não precisa dosar T3)

- **Hipotireoidismo primário: ↓T4L e ↑TSH**
  - ✓ HASHIMOTO, outras tireoidites, iatrogênica (tireoidectomia, iodo radioativo), droga (lítio, amiodarona), carência de iodo (principal causa no mundo)
- **Hipotireoidismo central: ↓TSH e ↓T4L**
  - ✓ Doença hipofisária ou hipotalâmica
- **Hipotireoidismo subclínico: ↑TSH e T4L normal**
  - ✓ Mesmas causas do primário

Lembrando...

- Confirmado o estado de hipotireoidismo, o diagnóstico de Hashimoto se faz com a associação entre o quadro clínico compatível (bócio e hipotireoidismo) e níveis aumentados de anti-TPO (geralmente > 1:1600) e, em segundo lugar, anti-tireoglobulina.
- Em casos duvidosos, como na glândula de aspecto nodular, pode ser necessária a biópsia para fechar o diagnóstico. O achado característico é o de um infiltrado linfocítico folicular no parênquima tireoidiano, com graus variados de degeneração e fibrose.

Se hipotireoidismo PRIMÁRIO:

- Com a **HISTÓRIA CLÍNICA** você diferencia as causas menos comuns...

Fica a dúvida... HASHIMOTO ou TIREOIDITE? Solicitar ANTI-TPO!

"É o mesmo raciocínio para o subclínico..."

- ✓ **Positivo: Hashimoto**
- ✓ **Negativo: outras tireoidites**

Se hipotireoidismo SECUNDÁRIO:

- **RNM de crânio SELA TÚRCICA**

Tratamento:

- **LEVOTIROXINA (1,6-1,8mcg/kg/dia)**
- CUIDADO COM CORONARIOPATIA E IDOSOS! Começar com doses muito baixas (12,5-25mcg/dia com incrementos de 12,5-25mcg a cada 2-3 semanas) ou primeiro tratar o problema cardiovascular! Doses elevadas podem causar isquemia miocárdica.
- **O ACOMPANHAMENTO É FEITO COM TSH!**
  - ✓ **O objetivo é manter o TSH dentro da faixa de referência (0,5 - 5,0).** Quando o paciente tem TSH próximo ao limite superior da normalidade, mas ainda assim apresenta sinais e sintomas compatíveis com hipotireoidismo, recomenda-se aumentar a dose da tiroxina de modo a manter o TSH na metade inferior da faixa de referência (entre 0,5 - 2,5).
  - ✓ Iniciado o tratamento, devemos **DOSAR O TSH APÓS 4-6 SEMANAS**. Ajustes posteriores na dose, entre 12,5 – 25 mcg, poderão ser feitos com novas dosagens do TSH em 4-6 semanas.
  - ✓ No caso de hipotireoidismo central, o controle da dose de levotiroxina deve ser feito pelos níveis de T4 livre no sangue. Uma vez atingida a dose de manutenção, a reavaliação da função tireoidiana pode ser feita a cada 6-12 meses.

ATENÇAO NO AJUSTE DE DOSES...

REQUERIMENTO AUMENTADO

- **MÁ ABSORÇÃO:** DII, celíaca, gastropatia diabética, gastrectomia e bypass
- **GRAVIDEZ**
- **DROGAS QUE REDUZEM ABSORÇÃO DE L-T4:** colestiramina, omeprazol, sucralfato, sulfato ferroso, carbonato de cálcio, proteínas da soja, raloxifeno, lovastatina
- **DROGAS QUE AUMENTAM O METABOLISMO HEPÁTICO DA L-T4:** rifampcina, fenobarbital, carbamazepina, estrogênio, fenitoína, sertralina, estatinas

REQUERIMENTO DIMINUÍDO

- **ENVELHECIMENTO** (idade > 65 anos)
- **TERAPIA ANTIANDROGÊNICA** em mulheres

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

- A taxa de progressão para hipotireoidismo manifesto gira em torno de 5% ao ano, principalmente quanto o anti-TPO é positivo.
- **Devemos ter cuidado com situações em que pode ocorrer o aumento de TSH:** período de convalescença de doenças não tireoidianas, insuficiência suprarrenal, uso de certas medicações como metoclopramida, domperidona, tireotropinomas (adenomas hipofisários produtores de TSH). Nesses casos, não há indicação de retpor levotiroxina! **E É POR ESSE MOTIVO (POSSIBILIDADE DE ALTERAÇÃO HORMONAL TRANSITÓRIA), INCLUSIVE, QUE SE RECOMENDA REPETIR A DOSAGEM DE TSH APÓS 1-3 MESES ANTES DE SE CONFIRMAR O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO.**

Quando tratar o hipotireoidismo subclínico?

(1) Sintomático;
(2) Gravidez ou planejamento de gravidez;
(3) TSH > 10 ou ≥ 7 em pacientes com idade < 65 anos
(4) Anti-TPO em altos títulos.

- A diretriz do ***British Medical Journal*** passou a **não mais recomendar o tratamento** (com exceção de gestação, planejamento de gravidez e TSH ≥ 20), por falta completa de evidência de benefícios sobre os sintomas e qualidade de vida.
- É importante saber que está associado a **MAIOR RISCO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR!**
- Geralmente iniciamos uma **dose baixa de levotiroxina** (25-50mcg/dia), com o objetivo de **reduzir o TSH ao valor normal**. Caso o tratamento não seja iniciado, o paciente deve ter a função tireoidiana avaliada anualmente.

COMA MIXEDEMATOSO

Conceitos Iniciais

- Trata-se da forma mais grave do hipotireoidismo. Mais comum em **MULHERES IDOSAS**, nos meses de **INVERNO.** Mortalidade de 20-40%.
- **Principais fatores precipitantes: INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS (PNEUMONIAS) E DO TRATO URINÁRIO, ADMINISTRAÇÃO DE SEDATIVOS, IAM, ICC, AVE E AGRAVAMENTO DE UMA CONDIÇÃO CLÍNICA PREEXISTENTE**.

Clínica

- O início é insidioso e a incidência relativamente baixa, o que prejudica o seu reconhecimento.
- As principais alterações incluem prejuízo das funções do SNC somado à **DESCOMPENSAÇÃO CARDIOVASCULAR E RESPIRATÓRIA**. Os achados clínicos mais importantes são: **REBAIXAMENTO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA, HIPOVENTILAÇÃO, HIPOTERMIA E BRADICARDIA.**

Diagnóstico:

- **CLÍNICA + TSH ELEVADO COM T4/T3 REDUZIDOS**
- Outros achados: **HIPONATREMIA, ELEVAÇÃO DE CPK E LACTATO**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

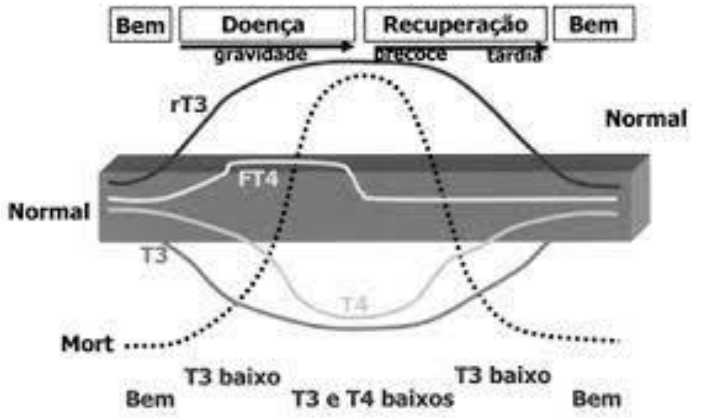
Tratamento:

- **Medidas gerais:** correção de hiponatremia e hipoglicemia, suporte ventilatório, aquecimento com uso de cobertores.
- **Tratamento específico: LEVOTIROXINA EM ALTAS DOSES + HIDROCORTISONA IV**

- ✓ **LEVOTIROXINA:** bolus IV de 500-800 mcg e continuada em uma dose de 100 mcg/dia IV. O uso de liotironina (T3), na dose de 25 mcg a cada 12h, em combinação com levotiroxina, é recomendado por muitos autores, uma vez que existe geralmente um prejuízo na conversão periférica de T4 em T3.

- ✓ **HIDROCORTISONA:** 50mg IV 6/6h. os esteroides são recomendados no para evitar o surgimento de uma crise adrenal (na presença de um aumento do metabolismo com a reposição hormonal) em pacientes com insuficiência suprarrenal subclínica. Este fenômeno pode ser encontrado em pacientes com insuficiência suprarrenal autoimune associada ao hipotireoidismo (muito comum) e nos raros indivíduos com hipopituitarismo e hipotireoidismo (secundário) presentes.

DOENÇA NÃO TIREOIDIANA (SÍNDROME DO EUTIREOIDEO DOENTE)



- Condição comum e importante nos pacientes **INTERNADOS EM UNIDADES INTENSIVAS**, em que determinadas citocinas podem **INIBIR AS DESIODASES TIPO 1 E 2**, o que resultará em **CONCENTRAÇÃO REDUZIDA DE T3** (já que não há a conversão periférica). A consequência é que **ACABA SOBRANDO MAIS T4 PARA A DESIODASE TIPO 3**, gerando **AUMENTO DE T3 REVERSO**. Esse aumento ainda é favorecido pela inibição da D1 que cataboliza o T3R. Com a evolução da doença, cai também a concentração de T4.
- Anteriormente, essa condição recebia o nome de "síndrome do eutireoideo doente", referindo-se a anormalidades no TSH e hormônios circulantes, sem disfunção tireoidiana. No entanto, esse nome vem sendo substituído porque há algumas evidências de que esses indivíduos também tenham algum grau de hipotireoidismo central transitório, com redução do TSH.
- Curiosamente, **NÃO HÁ BENEFÍCIO DA REPOSIÇÃO HORMONAL DESSES PACIENTES.**
- Na fase de recuperação, é esperado um aumento do TSH. Mas perceba esse fato importante! O médico que assistir o paciente nessa fase de recuperação e não entender o contexto clínico pode fazer o diagnóstico errôneo de um hipotireoidismo primário (T3 e T4 reduzidos, com TSH aumentado). Portanto, **A FUNÇÃO TIREOIDIANA NÃO DEVE SER SOLICITADA PARA PACIENTES AGUDAMENTE ENFERMOS**, a menos que haja suspeita bastante elevada sobre uma doença da tireoide. Nestes casos, o ideal é aguardar a estabilização destes exames que ocorre geralmente em 1-2 meses.

Padrão característico de algumas condições agudas:

DOENÇA HEPÁTICA AGUDA

- Elevação inicial do T4 e T3 total (mas não a fração livre) à custa de liberação excessiva pelo fígado doente de TBG. Após um período de duração variável ocorre queda na concentração total de ambos os hormônios que permanecem com valores subnormais.

DOENÇA PSIQUIÁTRICA AGUDA

- Aumento transitório do T4 total (inclusive a fração livre) com T3 usualmente normal é observado em 5-30% dos pacientes. Os valores de TSH podem ser elevados, normais ou baixos.

AIDS

- Nas fases iniciais da infecção pelo HIV os níveis de T4 e T3 elevam-se. Os níveis de T3 diminuem com a progressão para AIDS. Os valores do TSH costumam permanecer normais.

INSUFICIÊNCIA RENAL

- Baixas concentrações de T3 (diminuição da conversão periférica) são observadas em pacientes com insuficiência renal. Curiosamente, os níveis de T3R apresentam-se normais. Este fenômeno deve-se a presença de um fator ainda desconhecido que aumenta a captação hepática de T3R.

2. DISTÚRBIOS DO CÁLCIO

- **Osso** = risco em fosfato de cálcio
- **Principal fonte de cálcio:** alimento

"Cálcio vem da alimentação → é absorvido no intestino com ajuda da vitamina D (ativada pelo rim) → depositado no osso."

- **PTH:** tira o cálcio do osso e coloca no sangue.

Dessa forma, teremos a seguinte ideia de base: a hipercalcemia reduz PTH, enquanto a hipocalcemia aumenta. Outra forma de regulação do PTH é pela vitamina D, inibindo a produção do hormônio por um *feedback* negativo com as paratireoides. Por último, o magnésio também pode participar desta regulação, quando tanto as baixas quanto as altas concentrações do íon inibem as paratireoides.

VITAMINA D

No nosso organismo, **A VITAMINA D (COLECALCIFEROL) CONTA COM DUAS FONTES: (1) A PELE, POR AÇÃO DE RAIOS ULTRAVIOLERAS**; e **(2) A DIETA (LEITE E CERAL ENRIQUECIDO, GEMA DE OVO, ÓLEO DE PEIXE). Para que se transforme em sua forma ativa - CALCITRIOL OU 1,25(OH)2 VITAMINA D - são necessárias duas reações de hidroxilação. A primeira ocorre no fígado**, sendo transformada em calcifediol - 25(OH) vitamina D. **A segunda hidroxilação é dependente da enzima renal alfa-1-hidroxilase** e está sujeita ao forte controle pelas concentrações do PTH e do fosfato. **Na hipocalcemia e na hipofosfatemia, O PTH ESTIMULA A ATIVIDADE DA ALFA-1-HIDROXILASE NOS RINS. O EFEITO DA VITAMINA D É BASICAMENTE INTESTINAL**, através de receptores localizados no **INTESTINO DELGADO**, promovendo **MAIOR ABSORÇÃO DE CÁLCIO, E FÓSFORO EM MENOR ESCALA. No osso**, o calcitriol possui uma ação ainda não muito bem explicada, provavelmente relacionada a um **EFEITO PERMISSIVO NA REABSORÇÃO ESTIMULADA PELO PTH.**

HIPERCALCEMIA

É **definida** pela concentração sérica do cálcio acima de 2 DP do valor normal, isto é, **cálcio total > 10,5 (corrigido) e cálcio ionizado > 5,25.**

Pode ser **classificada** em **leve** (> 12), **moderada** (12-14) e **grave** (> 14).

Os principais **mecanismos envolvidos** são **aumento da reabsorção óssea** (ex: hiperparatireoidismo), **aumento da absorção gastrointestinal** (ex: hipervitaminose D) e **diminuição da excreção renal** (ex: uso de tiazídicos).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Manifestações?

- **RENAIS:** nefrolitíase e nefrocalcinose; doença renal aguda e crônica; ATR I; poliúria; desidratação; diabetes insipidus nefrogênico.
- **MUSCULOESQUELÉTICAS:** dor óssea; osteopenia e fraturas; fraqueza muscular (miopatia proximal); pseudogota e condrocalcinose.
- **GASTROINTESTINAIS:** hipomotilidade intestinal e constipação; náuseas e vômitos; anorexia; pancreatite; úlcera péptica.
- **NEUROLÓGICAS:** ansiedade e/ou depressão; disfunção cognitiva; alteração da personalidade; confusão mental; letargia e coma.
- **CARDIOVASCULAR:** bloqueio AV e bradicardia; encurtamento de QT; calcificação valvular; hipertensão; hipersensibilidade aos digitais.
- **OCULARES:** deposição corneana (ceratopatia em banda).

Causas e Abordagem:

- Diante dos níveis elevados do cálcio sérico, devemos recordar que 40-45% se encontra ligado à albumina e **fatores como desnutrição grave, hepatopatia ou síndrome nefrótica podem alterar sua concentração**. Ou seja, **USAR A FRAÇÃO IONIZADA!** No caso de indisponibilidade, corrigir pelo valor da albumina!

Cálcio corrigido = cálcio sérico + 0,8 x (albumina normal – albumina do paciente).

(*) O PTH pode estar com valores normais nas fases muito iniciais da doença!

Lembrando: PARA CADA REDUÇÃO DE 1G/DL DE ALBUMINA, O CÁLCIO SÉRICO TAMBÉM REDUZ EM 0,8MG/DL.

As causas de hipercalcemia podem ser divididas em dois grupos principais: **(1) PTH ELEVADO OU DEPENDENTE DE PTH**; **(2) PTH REDUZIDO OU INDEPENDENTE DE PTH**. Segue:

DEPENDENTE DE PTH

- ✓ Hiperparatireoidismo primário
- ✓ Hiperparatireoidismo secundário e terciário
- ✓ Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar (HHF)
- ✓ Hipercalcemia induzida pelo lítio

INDEPENDENTE DE PTH

- Neoplasias malignas
  - ✓ Humoral (proteína relacionada ao PTH-PTHrP)
  - ✓ Local (osteolítica)
- Doenças granulomatosas e linfoma
- Endocrinopatias (hipertireoidismo, insuficiência adrenal, feocromocitoma, VIPoma)
- Medicações
  - ✓ Intoxicação por vitamina A e D
  - ✓ Diuréticos tiazídicos
  - ✓ Aminofilina
  - ✓ Vitamina A
  - ✓ Tamoxifeno
  - ✓ Nutrição parenteral total

DIVERSAS

- ✓ Síndrome leite-álcali
- ✓ Doença de Jansen (receptor mutante do PTH)
- ✓ Imobilização
- ✓ Toxicidade por alumínio
- ✓ Rabdomiólise (fase de recuperação)
- ✓ LES
- ✓ Hiperplasia mamária

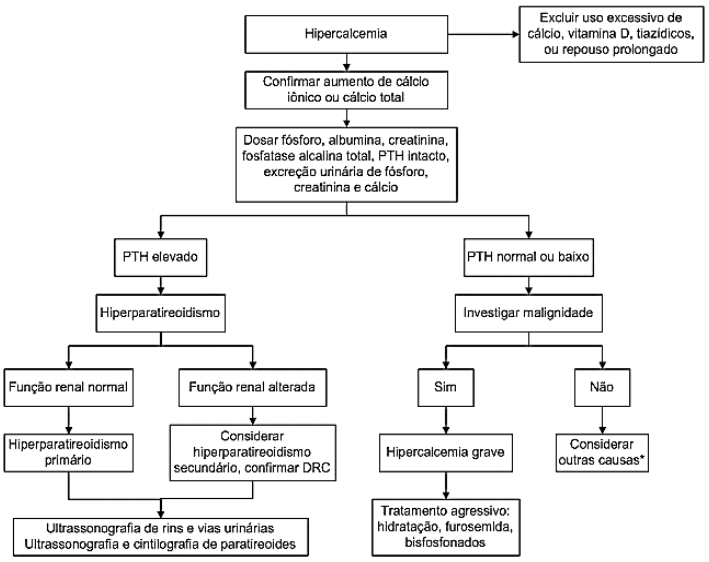
As 3 grandes causas de hipercalcemia...

- **HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO:** PTH alto
- **NEOPLASIA (METÁSTASE, PTH-RP OU SÍMILE):** PTH baixo.

"O PTH símile faz todo o serviço do PTH... Então, com muito cálcio no sangue, a paratireoide interpreta que não precisa mais secretar PTH. Fica baixo..."

- **HIPERVITAMINOSE D:** PTH baixo (sem osteoporose).

"Absorve muito cálcio e o PTH cai... Para diferenciar de neoplasia, aqui NÃO TEM LESÃO ÓSSEA."



PRINCIPAIS CAUSAS DE HIPERCALCEMIA

Hiperparatireoidismo Primário

Causas:

- **PRINCIPAL: ADENOMA SOLITÁRIO** (mais de 80% dos casos)

"A paratireoide que tem o adenoma não fica atrofiada, pois está trabalhando, mas as outras atrofiam, pois o adenoma está fazendo todo o serviço..."

- **HIPERPLASIA** (comumente relacionado a NEM 1 e NEM 2A)
- **CARCINOMA**

Laboratório:

- **↑PTH**
- **↑CÁLCIO**

Diagnóstico:

- Realizado com a demonstração laboratorial de hipercalcemia e elevação do PTH (> 65pg/ml). **Métodos de imagem** para avaliação das paratireoides (USG cervical, SPECT, TC, RM) NÃO são obrigatórios, mas, na prática, costumam ser realizados quando se opta pelo tratamento cirúrgico.
- Outros achados incluem: **HIPOFOSFATEMIA** (efeito fosfatúrico do PTH), **HIPOMAGNESEMIA** (hipercalcemia diminui a reabsorção tubular renal do Mg); **ACIDOSE HIPERCLORÊMICA LEVE** (efeito bicarbonatúrico do PTH); **HIPERURICEMIA E ELEVAÇÃO DE FA** (na presença de doença óssea franca).
- Uma vez estabelecido o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário, o paciente deve ser pesquisado para a presença de disfunção orgânica com **USG RENAL OU TC** (nefrolitíase), **DENSITOMETRIA ÓSSEA, CÁLCIO URINÁRIO 24H e ELETROMIOGRAFIA** (miopatia).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Clínica:

- **Assintomático...**
- **Se houver sintomas: a principal é FRAQUEZA MUSCULAR.**

"Mialgia e artralgia também podem ocorrer."

- **NEFROLITÍASE.**

"O excesso de cálcio se acumula na urina..."

- **DOENÇA ÓSSEA (OSTEÍTE FIBROSA CÍSTICA),** caracterizada por:
  - ✓ Reabsorção óssea subperiosteal (principalmente das falanges distais e crânio, com a lesão 'em sal e pimenta')
  - ✓ Cistos ósseos e tumores marrons de ossos longos
  - ✓ Coluna em Rugger Jersey
  - ✓ Osteoporose e fraturas

(*) OS ADENOMAS E A HIPERPLASIA NÃO COSTUMAM PRODUZIR NÓDULOS PALPÁVEIS NO PESCOÇO! Se um nódulo cervical for encontrado num paciente com hiperparatireoidismo, o mais provável é que se trate de nódulo tireoidiano. Já o carcinoma de paratireoide se apresenta como nódulo palpável em até 75% das vezes – contudo, por ser condição extremamente rara, é bem menos provável.

Tratamento:

PARATIREOIDECTOMIA! Quando fazer?

(1) Sintomático

(2) Assintomático se:

- Cálcio > 1,0mg/dl do limite
- < 50 anos
- Osteoporose (T-escore < -2,5)
- Clearance de cretinina < 60
- Fratura vertebral*
- Calciúria > 400mg/24h + outra alteração urinária de risco para cálculo (hiperoxalúria, hipocitratúria, por exemplo)*
- Nefrolitíase*

(*) Indicações novas, que não constam no Harrison. São indicações presentes no último Workshop do assunto. Na apostila constam somente os critérios do Harrison.

- ✓ Os calciomiméticos, como o CINACALCET (SENSIPAR), são drogas que estimulam diretamente o sensor de cálcio das células paratireoidianas, aumentando o feedback negativo que a hipercalcemia exerce sobre a secreção de PTH, de modo a reduzir a secreção do hormônio. No hiperparatireoidismo primário, podem ser empregados como terapia inicial isolada, ou então como estratégia de resgate nos pacientes que falharam ao tratamento cirúrgico.

Complicação pós-cirúrgica de um adenoma solitário:

- **HIPOCALCEMIA**
- **LESÃO DE NERVO LARÍNGEO + ROUQUIDÃO É UMA POSSIBILIDADE**

"Quando eu tipo a paratireoide que tem o adenoma, as outras 3 paratireoides remanescentes estão ainda meio capengas! Ficam meio lentas para secretar o PTH nos próximos 3-5 dias!"

COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA

Locais habilitados apresentam hoje morbimortalidade < 3%, com melhora dos sintomas e da calcemia em cerca de 95% dos casos. No entanto, algumas complicações podem surgir. Embora seja um conceito mais importantes nas provas de cirurgia, seguem as principais complicações:

> **HIPOCALCEMIA PÓS-OPERATÓRIA:** com exceção da falha terapêutica, trata-se da complicação mais comum. Após 24-48h, é esperada uma queda do cálcio sérico para valores normais baixos ou levemente baixos durante 3-5 dias (tempo que o tecido glandular remanescente, que estava inibido pela hipercalcemia anterior à cirurgia, leva para se recuperar). A hipocalcemia pode ser acentuada pela "síndrome do osso faminto", que continua a retirar grandes concentrações de cálcio da circulação, mesmo após a paratireoidectomia.

> **HIPOCALCEMIA PERMANENTE:** duração maior que 6 meses, em casos de paratireoidectomia total ou lesão irreversível do tecido remanescente.

> **ROUQUIDÃO:** lesão do nervo laringeo recorrente.

> **HIPERTIREOIDISMO:** pode persistir por até 3 meses depois da cirurgia, embora a maioria retorne ao normal em 12 dias..

Hiperparatireoidismo Secundário e Terciário

- O hiperparatireoidismo secundário é o termo utilizado nos casos em que algum fator sistêmico estimula a hipersecreção de PTH. Tipicamente, é a **COMPLICAÇÃO MAIS ENCONTRADA EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO RENAL**, devido a retenção de fosfato e a uma queda nos níveis de vitamina D, que resulta em hipocalcemia e na tentativa de compensação com aumento do PTH. No entanto, apesar da elevação do hormônio, o cálcio permanece geralmente baixo ou no limite inferior da normalidade.
- Nos pacientes que desenvolvem hiperparatireoidismo secundário grave e prolongado, o estímulo trófico permanece sobre a glândula e pode permitir a formação de tecido autônomo produtor de PTH gerando hipercalcemia - o hiperparatireoidismo terciário.

Neoplasias Malignas

- É a principal causa de hipercalcemia em pacientes **HOSPITALIZADOS,** ocorrendo em 20-30% dos doentes oncológicos. Pode ser dividida em 2 grupos:
  - ✓ **Hipercalcemia humoral:** importante síndrome **PARANEOPLÁSICA,** que resulta da produção de PTHrP. Os principais tumores associados são o carcinoma epidermoide do pulmão, cabeça e pescoço, esôfago e cérnix uterino; além de outros carcinomas como o de pâncreas, de células renais de células transicionais; bem como o feocromocitoma e o paraganglioma.
  - ✓ **Hipercalcemia local osteolítica:** ocorre decido à produção local de citocinas que ativam osteoclastos e reabsorção óssea. Os principais exemplos são o mieloma múltiplo e CA de mama.

OBS: algumas referências apontam ainda uma terceira causa, menos comum, que seria a secreção de vitamina D ativa ou calcitriol, presente em alguns linfomas e carcinoma de ovário.

Hipercalcemia Hipocalciúria Familiar (HHF)

- Doença autossômica dominante decorrente de um defeito no "sensor de cálcio" das células das paratireoides. Devido a este defeito, o cálcio da circulação deixa de inibir adequadamente a produção de PTH e o resultado é uma elevada reabsorção renal do íon (hipocalciúria) associada à hipercalcemia. Não há indicação de tratamento e a principal preocupação é diferenciar esta condição do hiperparatireoidismo primário. **Característica chave: CRIANÇAS OU ADOLESCENTES COM HIPERCALCEMIA ASSINTOMÁTICA.**

Hipercalcemia Induzida pelo Lítio

- Da mesma forma que ocorre na HHF, o lítio também é capaz de inibir o sensor de cálcio e seu efeito regulatório sobre a paratireoide, leando a hipercalcemia. A dosagem do PTH está normal ou levemente aumentada. Essas alterações melhoram com a suspensão do medicamento.

Outras Causas

- **LINFOMA E DOENÇAS GRANULOMATOSAS (SARCOIDOSE, TB, HANSENÍASE, CRIPTOCOCOSE, HISTPOLASMOSE, CMV, WEGENER):** causam hipercalcemia devido à produção autônoma de vitamina D. Hiperfosfatemia também pode ocorrer, levando ao aumento do duplo produto cálcio x fosfato e nefrocalcinose.
- **INTOXICAÇÃO PELA VITAMINA D:** é a hipercalcemia comum em quem utiliza suplementos vitamínicos sem orientação médica. Ocorre hipercalcemia sintomática e hiperfosfatemia. O diagnóstico é confirmado pelos níveis elevados da 25(OH) vitamina D. O tratamento consiste na suspensão do suplemento, associado ao uso de corticoides.
- **INTOXICAÇÃO PELA VITAMINA A:** também pode levar à hipercalcemia por aumento da reabsorção óssea. O tratamento consiste na suspensão da vitamina e uso de corticoides.
- **SÍNDROME LEITE-ÁLCALI:** condição que tem ganhado cada vez mais importância. Foi descrita inicialmente para indivíduos que tomavam grande quantidade de leite e bicarbonato de sódio para o tratamento da úlcera péptica. Hoje, está mais associada ao uso corriqueiro de carbonato de cálcio para osteoporose ou para a hiperfosfatemia da doença renal crônica. Estes pacientes apresentam a tríade **HIPERCALCEMIA + ALCALOSE METABÓLICA + INSUFICIÊNCIA RENAL.** Isso porque o PTH promove bicarbonatúria e a ingestão desses compostos pode levar à supressão do hormônio, o que conduziria à retenção renal de bicarbonato e alcalose metabólica.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento Geral da HIPERCALCEMIA

Tratamento Agudo

- **SORO FISIOLÓGICO 300 ML/HORA (2-4 LITROS/DIA)** mantendo débito urinário de 100-150ml/hora. Cuidado com cardiopatas.
- **FUROSEMIDA:** dose não padronizada. Usar somente depois de restaurada a volemia.
- **BIFOSFONATOS**
  - ✓ - **PAMIDRONATO:** bastante comum no nosso meio, utilizado na dose de 30-90mg IV, em 2 horas. O efeito da droga permanece em média por 15 dias e a dose não deve ser repetida durante, pelo menos, 7 dias.
  - ✓ - **ZOLEDRONATO:** tem se tornado o agente de primeira escolha pela potência mais elevada que o pamidronato e pelo tempo de administração mais conveniente (5-15 minutos x 2 horas). A dose usual é de 4-8mg IV em 15 minutos.
  - ✓ - Outras opções: ibandronato (a princípio, tão eficaz quanto o pamidronato) e risedronato (vantagem da administração oral, porém ainda não validado para o tratamento da hipercalcemia, assim como o alendronato).

(*) A necrose avascular da mandíbula foi descrita como efeito adverso do uso crônico de bifosfonatos, principalmente intravenosos, sendo o zoledronato o mais associado. O risco parece maior em pacientes com higiene oral precária e com próteses mal adaptadas.

- **DENOSUMABE:** anticorpo monoclonal que se liga ao receptor ativador do fator-kB (RANKL) dos osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea. É o agente antirreabsortivo mais potente disponível. Já era utilizado no tratamento da osteoporose e recentemente foi aprovado para o tratamento da hipercalcemia. A dose é de 120mg SC, podendo ser repetida.
- **CALCITONINA:** peptídeo hormonal de efeito oposto ao PTH (hipocalcemiante) por inibir os osteoclastos e aumentar a excreção renal de cálcio. A dose é de 2-8U/kg, IV, IM ou SC a cada 6-12h. O início de ação é rápido - em torno de 4 horas - porém o seu efeito é limitado (redução de 1-2mg/dl) e transitório (24-48h) por conta do desenvolvimento de taquifilaxia. Assim, a maior utilidade seria nas hipercalcemias mais graves, junto com a hidratação venosa, enquanto se espera por um efeito mais sustentado dos bifosfonatos, que só iniciam sua ação 24-48h após a infusão.
- **GLICOCORTICOIDES:** úteis apenas nos casos de **MALIGNIDADES** (efeito antitumoral no mieloma, leucemia e doença de Hodgkin) e **DOENÇAS QUE CURSAM COM AUMENTO DE VITAMINA D** (intoxicação exógena, doenças granulomatosas, linfoma). Atuam aumentando a excreção renal de cálcio e reduzindo sua absorção intestinal. A droga padrão é a **PREDNISONA,** 40-100mg/dia, em 4 doses.
- **HEMODIÁLISE:** último recurso, sobretudo naqueles em que a hidratação vigorosa não é possível.
- **FOSFATO VENOSO:** nos casos em que não é possível a hemodiálise, é a última da última alternativa. Risco altíssimo de hipocalcemia.

Tratamentos ESPECÍFICOS

- MALIGNIDADES: alguns estudos comprovam que os bifosfonatos poderiam ser utilizados de forma profilática com injeção mensal. Isso reduziria a incidiência de hipercalcemia grave, risco de fraturas patológicas e de compressão medular em pacientes com metástase óssea lítica. Nos que perdem a responsividade aos bifosfonatos, o denosumabe é hoje opção bastante efetiva.
- DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: a reposição (na forma de vitamina D3, ou colecalciferol, precursor da vitamina D ativa) está sempre indicada se houver deficiência. Não costuma haver piora da hipercalcemia com a posologia habitual, que varia de 800-2.000UI/dia, objetivando manter a 25(OH) vitamina D > 30. Em caso de doença renal crônica, é preciso lancar mão do calcitriol VO ou IV (forma ativa da vitamina D) ou então de algum análogo da vitamina D (paricalcitol, doxercalciferol), já que um dos problemas desses doentes é justamente a deficiência na formação de vitamina D ativa. O paricalcitol (Zemplar) e o d doxercalciferol (Hectorol) são análogos da vitamina D capazes de inibir a secreção de PTH pela paratireoide sem promover grandes aumentos na absorção intestinal de cálcio. Logo, são drogas mais seguras que o calcitriol devido a menor chance de causar hipercalcemia.

HIPOCALCEMIA

O paciente está mais excitado → tetania

- **Definida** como a concentração sérica total do **cálcio < 8,5 e cálcio ionizado < 4,65.**
- Pode ser **classificada** em **leve** (8-8,5), **moderada** (7,6-8,0) e **grave** (< 7,6).

A redução dos níveis séricos do cálcio está essencialmente envolvida com o PTH, seja por redução absoluta, seja por menor atividade nos tecidos.

Quadro Clínico:

Dentre os achados neurológicos e musculares, os sintomas podem ser sensitivos ou motores, variando de **leves** (**PARESTESIAS PERIORAIS, FORMIGAMENGOS E CÃIBRAS**) a **graves** (**ESPASMOS CARPOPEDAIS, LARINGOESPASMO, CONVULSÕES, PAPILEDEMA**). Um achado típico é a **TETANIA**, contratura mantida ou prolongada, mais comum quando o cálcio se encontra abaixo de 7-7,5. Alguns pacientes não fazem tetania espontaneamente, mas a apresentam quando realizam algumas manobras:

- ✓ **SINAL DE TROSSEAU:** espasmo cárpico (adução do polegar + flexão das metacarpofalangeanas e extensão das interfalangeanas) após insuflação do manguito 20mmHg acima da PA sistólica durante 3 minutos.
- ✓ **SINAL DE CHVOSTEK:** contração dos músculos faciais ipsilaterais após percusão do nervo facial abaixo do arco zigomático.
- ✓ No sistema cardiovascular, **HIPOTENSÃO, ARRITMIAS, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT** (!) também podem ser observados. Em caso de hipocalcemia CRÔNICA, encontram-se ainda **ALTERAÇÕES DENTÁRIAS, CATARATA, CALCIFICAÇÃO DOS GÂNGLIOS DA BASE E DISTÚRBIOS EXTRAPIRAMIDAIS.**

- ✓ A **ALCALOSE**, tanto metabólica quanto respiratória, pode PIORAR A HIPOCALCEMIA, pois o pH alcalino aumenta a afinidade do cálcio pela albumina, reduzindo a fração ionizada de cálcio.

Causas e Abordagem:

As causas são divididas de acordo com o PTH em dois grupos principais: **(1) PTH REDUZIDO (HIPOPARATIREOIDISMO E PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO)** e **(2) PTH ELEVADO (PARATIREOIDE NORMAL).** Segue:

HIPOPARATIREOIDISMO

- ✓ Remoção cirúrgica (tireoidectomia, paratireoidectomia, cirurgia cervical radical)
- ✓ Doença infiltrativa (hemocromatose, doença de Wilson, metástases)
- ✓ Irradiação
- ✓ Congênito: idiopático, síndrome poliglandular autoimune tipo 1, síndrome de DiGeorge
- ✓ Hipomagnesemia (funcional)

PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO (RESISTÊNCIA AO PTH)

PARATIREOIDE NORMAL

1. Distúrbios relacionados à vitamina D

- Deficiência (dieta, má absorção, perda acentuada)
- Metabolismo alterado (reações de hidroxilação)
- Resistência à vitamina D

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2. Outros distúrbios

- Quelação: hiperfosfatemia (rabdomiólise, insuficiência renal crônica, fosfato exógeno), transfusões maciças (ligação com citrato), drogas (foscarnet)
- Doente crítico: sepse e pancreatite aguda
- Depósito excessivo no esqueleto: síndrome "do osso faminto" (pós-paratireoidectomia), metástase osteoblástica (mama e próstata)
- Infecção pelo HIV (TARV)
- Neonatal (prematuridade, asfixia, hiperparatireoidismo materno)

As principais causas de hipocalcemia são o **HIPOPARATIREOIDISMO**, a **DEFICIÊNCIA OU METABOLISMO ALTERADO DA VITAMINA D** e a **DOENÇA RENAL AGUDA OU CRÔNICA.** Assim, além da dosagem do PTH, devemos avaliar também o fosfato e 25(PH) vitamina D, para auxiliar no diagnóstico. Se não for nenhum desses casos, outros distúrbios e a história podem ajudar indicando algum dado específico (ex: transfusão maciça);

ATENÇÃO AQUI!

Nas formas graves de hipomagnesemia (Mg < 1,0), a secreção de PTH também está prejudicada. Para piorar, a hipomagnesemia ainda induz a uma resistência à ação do PTH. **Conclusão: A HIPOMAGNESEMIA DEVE SER SEMPRE EXCLUÍDA QUANDO ESTIVERMOS DIANTE DE UM QUADRO DE HIPOCALCEMIA!**

Falando das principais causas...

HIPOPARATIREOIDISMO

Conceitos Iniciais

- É o estado de insuficiência das glândulas paratireoides em secretar o PTH.

Causas

- **Mais comum: DESTRUIÇÃO CIRÚRGICA**, principalmente após tireoidectomia.
- **Outras que merecem destaque:** radioterapia ou terapia com radioiodo; autoimune (síndrome poliglandular autoimune tipo 1); sobrecarga de ferro (hemocromatose) e cobre (Wilson); e síndrome de DiGeorge.

Clínica

- É comum os sinais e sintomas surgirem somente quando a demanda de cálcio é maior (ex: gestação, lactação, ciclo menstrual, estados de alcalose) e, por isso, muitos são **ASSINTOMÁTICOS.**
- Os achados mais importantes ocorrem na **HIPOCALCEMIA GRAVE**, entre os quais temos as **CONVULSÕES** e o **COMA.**
- Os pacientes com **hipocalcemia crônica**, por sua vez, podem desenvolver **CATARATA BILATERAL** e distúrbios **NEUROPSIQUIÁTRICOS**, como **IRRITABILIDADE**, **DEPRESSÃO** e até mesmo **PSICOSE.** A presença de calcificações nos núcleos da base cerebrais (possivelmente atribuídas à hiperfosfatemia) pode levar a sintomas extrapiramidais, como as **DISTONIAS.**

Existem 2 tipos de **"DOENÇA POLIGLANDULAR AUTOIMUNE".** O tipo II não está associado ao hipoparatireoidismo. São eles:

Tipo I: HIPOPARATIREOIDISMO + CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA + DOENÇA DE ADDISON. Acomete crianças com idade média em torno de 12 anos, tendo uma herança genética com padrão autossômico recessivo. Em geral, a candidíase mucocutânea (pele, unhas e, mais raramente, esôfago) é a primeira manifestação clínica, comumente por volta dos 5 anos. O hipoparatireoidismo tende a surgir na idade de 10 anos, e a doença de Addison por volta dos 14 anos.

Tipo II: DOENÇA DE ADDISON + TIREOIDITE DE HASHIMOTO + DM1. Acomete indivíduos com idade média de 24 anos, tendo uma herança genética com padrão autossômico dominante ou recessivo e associação documentada com HLA DR3/DR4.

(**) Síndrome de DiGeorge: rara anomalia congênita caracterizada por aplasia ou hipolasia do tipo (levando à imunodeficiência celular grave) e das paratireoides (levando ao hipoparatireoidismo), frequentemente associada à malformação cardiovascular). O óbito é precoce devido a infecções oportunistas, hipocalcemia com convulsões e complicações cardíacas.

Diagnóstico

- Definido pela presença de **HIPOCALCEMIA + HIPERFOSFATEMIA e NÍVEIS BAIXOS/INDETECTÁVEIS (< 10) DE PTH.**
- O PTH pode se encontrar no limite superior da normalidade ou elevado nos casos em que h[a resistência à sua ação. Podem-se encontrar anticorpos contra o receptor de sensor de cálcio nos casos de etiologia autoimune.

DISTÚRBIOS RELACIONADOS A VITAMINA D

Conceitos Iniciais

- Basicamente, podemos dizer que são 3 distúrbios principais: deficiência, metabolização inadequada e resistência.

(1) DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: como só existem duas fontes (pele e direta), a deficiência pode ocorrer por exposição solar inadequada, dieta insuficiente ou má absorção intestinal. Outra via seria uma perda acentuada da vitamina por anticonvulsivantes.

(2) METABOLIZAÇÃO INADEQUADA: vimos que a vitamina D precisa sofrer reações de hidroxilação no fígado e no rim para chegar a sua forma ativa. No fígado, este defeito pode ser congênito, desencadeado pela isoniazida ou mais raramente atribuído a uma hepatopatia grave. No rim, esta alteração ocorre principalmente na insuficiência renal, mas também em alguns distúrbios congênitos.

(3) RESISTÊNCIA: ocorre por uma mutação no gene do receptor da forma ativa da vitamina D. Uma característica peculiar é o aumento dos níveis de 1,25(OH)2D3.

Clínica

- Os principais achados são **FRAQUEZA MUSCULAR E DISTÚRBIO ÓSSEO**.
- A osteopatia é caracterizada por uma deficiência exclusiva da mineralização óssea, sem prejudicar a síntese do osteoide (matriz óssea). Quando ocorre na criança, recebe o nome **de RAQUITISMO**; no adulto, o nome é **OSTEOMALÁCIA.**
  - ✓ **FRAQUEZA MUSCULAR:** do tipo proximal, é uma manifestação comum e debilitante.
  - ✓ **RAQUITISMO:** aparecem deformidades ósseas clássicas, desde os 6 meses de idade, com abaulamento do osso frontal, suco de Harrison (colapso lateral das paredes torácicas), rosário raquítico (abaulamentos da região anterior dos arcos costais), arqueamento do fêmur e da tíbia, com abaulamento das epífises. As crianças com raquitismo apresentam importante déficit de crescimento.
  - ✓ **OSTEOMALÁCIA:** osteopenia difusa, vértebras colapsadas bicôncavas, coxa profunda, e a pseudofratura de Loser - linhas de osteopenia perpendiculares à diáfise de um osso longo ou pélvico, acompanhando o trajeto de artérias.

Diagnóstico

- O paciente apresenta **HIPOCALCEMIA + HIPOFOSFATEMIA** (menor absorção intestinal) e **AUMENTO DO PTH** (por estímulo da hipocalcemia). Como o PTH encontra-se em níveis elevados, muitas vezes a calcemia retorna para níveis normais ou no limite inferior da normalidade. A deficiência de vitamina D é confirmada pelos **BAIXOS NÍVEIS SÉRICOS DE 25(OH) VITAMINA D.**

Tratamento Agudo da Hipocalcemia

- **GLUCONATO DE CÁLCIO 10% IV:** 1 grama (10ml = 2,20 mmol) diluído em 50ml de SG5% em 10-20 minutos. A administração pode ser repetida conforme a necessidade, até que a tetania seja controlada. Quadros persistentes podem ser conduzidos com dose de manutenção em infusão contínua, utilizando solução contendo 6 gramas (60ml) de gluconato de cálcio em 500ml de SG5%, correndo-se a 0,5-1,5mg/kg/hora. Os níveis de cálcio costumam se estabilizar nas primeiras 6h de reposição.
- **REPOSIÇÃO DE MAGNÉSIO:** em caso de hipomagnesemia associada, com a administração de 1-2 gramas de sulfato de magnésio (1-2 ampolas a 10%) em 15 minutos, seguido de infusão contínua de 6g/24h (6 ampolas a 10% em 24h), diluído no soro de hidratação.

Tratamento Específico da Hipocalcemia

- O tratamento CRÔNICO da hipocalcemia crônica consiste na reposição de:

CÁLCIO ELEMENTAR: 1-2 gramas/dia, sendo a formulação mais utilizada a de **CARBONATO DE CÁLCIO VO.**

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: reposição na dose de 50.000U/dia por 2-3 semanas e depois a mesma dose mensalmente. Observa-se que se trata de uma dose muito superior à dose fisiológica de 200-400U/dia. **Quando se necessita um efeito mais rápido, a opção é a reposição direta do metabólito ativo da vitamina D, o calcitriol, na dose de 0,5-1mcg/dia.** Na presença de um PTH baixo, um dos riscos com a normalização do cálcio é a hipercalciúria e nefrolitíase. Por isso, recomenda-se a manutenção do cálcio no limite inferior (8,5-9,2mg/dl) e a dosagem da excreção urinária do cálcio e do PTH após 2-4 semanas do início do tratamento. O uso de diuréticos tiazídicos pode ajudar a reduzir a excreção urinária de cálcio.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3. DISTÚRBIOS DO FOSFATO E MAGNÉSIO

"Saindo das paratireoides, é importante destacar que junto com o cálcio, fosfato e magnésio representam os principais componentes da porção mineral óssea."

DISTRIBUIÇÃO CORPORAL DOS MINERAIS			
COMPARTIMENTO			
Mineral	**Osso**	**Extracelular**	**Intracelular**
Cálcio	99%	0,1%	1%
Fosfato	85%	0,3%	15%
Magnésio	54%	1%	45%

FUNÇÕES DOS MINERAIS NO ORGANISMO	
Mineral	**Função**
Cálcio	Estrutura óssea Reações bioquímicas Cascatas de sinalização Contração muscular
Fosfato	Estrutura óssea Principal ânion intracelular Transporte e armazenamento de energia Reações bioquímicas Substância tampão
Magnésio	Estrutura óssea (bem menos) Reações bioquímicas Regulação do Ca e K

DISTÚRBIOS DO FOSFATO

Embora 85% do fósforo corporal esteja presente nos ossos, ele também é um importante componente do meio intracelular e extracelular. No extracelular, ele aparece em uma mistura de ânions, denominada genericamente de "fosfato", cuja faixa normal no adulto varia entre 2,5-4,5mg/dl.

O fosfato é amplamente disponível nos alimentos e é absorvido eficientemente (65%) pelo intestino delgado, mesmo na ausência de vitamina D (que aumenta ainda mais a taxa de absorção). O controle do fosfato sérico é determinado principalmente pela taxa de reabsorção tubular renal da carga filtrada e o túbulo proximal é o principal local em que a reabsorção de fosfato é regulada. Como já visto, o PTH é um desses principais reguladores, promovendo a excreção renal de fosfato.

HIPERFOSFATEMIA

Definida pela **concentração de fosfato > 4,5mg/dl**. Os mecanismos principais relacionados são:

LIBERAÇÃO CELULAR: inclui a rabdomiólise, trauma muscular extenso, terapia citotóxica para tumores agressivos (lise tumoral), hipotermia grave;

RETENÇÃO RENAL: insuficiência renal aguda ou crônica, hipoparatireoidismo e pseudo-hipoparatireoidismo e, em pequeno grau, no hipotireoidismo.

PSEUDO-HIPERFOSFATEMIA: o sangue hemolisado durante a coleta contém altos níveis de potássio e fosfato, podendo levar à falsa interpretação do nível sérico destes ânions.

A principal manifestação clínica é a **HIPOCALCEMIA AGUDA SINTOMÁTICA**, que pode levar à **TETANIA E CONVULSÕES**. Além disso, o fosfato rapidamente se liga ao cálcio sérico, formando complexos que se precipitam nos tecidos moles.

O tratamento é baseado na administração de **SF0,9% OU HEMODIÁLISE** nos casos de insuficiência renal. O uso oral de **QUELANTES DE FOSFATO** (ex: hidróxido de alumínio) também pode ser usado em curto prazo.

HIPOFOSFATEMIA

Definida pela **concentração de fosfato < 2,5**. Os mecanismos principais relacionados são:

REDISTRIBUIÇÃO INTERNA: o fosfato daz parte de estoques de energia como o ATB (adenosina trifosfato) e é consumido pela glicólise celular. Por isso, a administração de insulina durante o tratamento da cetoacidose diabética é uma importante causa de hipofosfatemia. Além disso, o organismo geralmente está depletado de fosfato pela poliúria osmótica. Na alcalose respiratória, o aumento do pH intracelular estimula uma enzima chave da glicólise - a fosfofrutoquinase 0 aumentando também o consumo de fosfato.

REDUÇÃO DA ABSORÇÃO INTESTINAL: como a absorção é suficiente, ela pode variar de acordo com a dieta, sobretudo quando temos ingestão de mínimas quantidades diárias de fosfato (< 100mg/dia). Doenças disabsortivas com esteatorreia e o uso crônico de quelantes do fosfato (ex: antiácidos a base de magnesio ou alumínio e o carbonato de cálcio) são outros exemplos importantes.

PERDA RENAL: sob ação do PTH, devemos lembrar sempre o hiperparatireoidismo primário e o secundário à deficiência de vitamina D. A síndrome de Fanconi (disfunção tubular proximal) também deve ser lembrada, associada ao mieloma múltiplo e uma deficiência na reabsorção tubular de glicose (glicosúria), aminoácidos (aminoacidúria), bicarbonato (bicarbonatúria) e fosfato (fosfatúria).

As **manifestações clínicas** podem ser divididas em agudas ou crônicas. Nas primeiras, encontramos achados como **encefalopatia metabólica, fraqueza muscular generalizada, disfunção miocárdica, rabdomiólise, hipóxia tecidual, acidose metabólica, hemólise e comprometimento da função leucocitária**. Nas crônicas, aparecem o **raquitismo/osteomalácia e a fraqueza muscular proximal.**

O **tratamento** inclui a **INFUSÃO VENOSA CUIDADOSA DE FOSFATO**, sendo o maior risco a hipocalcemia aguda sintomática e a precipitação de fosfato de cálcio nos tecidos. Utiliza-se o fosfato ácido de potássio, com uma diluição mínima de 0,5g em 500ml de soro. A dose preconizada é 2g em 24 horas. Quando possível, dá-se preferência para a reposição oral. Nos pacientes gravemente espoliados, recomenda-se 3g/dia de fosfato nos primeiros 3 dias.

DISTÚRBIOS DO MAGNÉSIO

Metade do magnésio corporal total está localizada no nosso. Na porção extraesquelética, a maior parte está presente no interior das células. Apenas 1% se encontra no meio extracelular, onde a manutenção de concentrações normais (1,5-2,5mg/dl) é fundamental para a atividade neuromuscular.

Cerca de 30-40% do magnésio da dieta é absorvido, principalmente no jejuno e íleo. A eficiência da absorção de magnésio intestinal é estimulada pela vitamina D e pode chegar a 70% durante a privação de magnésio. A regulação da concentração sérica é alcançada principalmente pelo controle da reabsorção renal. Apenas 20% do magnésio filtrado é reabsorvido na região proximal do túbulo, enquanto 60% na porção espessa ascendente da alça de Henle e outros 5-10% no túbulo contorcido distal. A reabsorção é estimulada pelo PTH, mas inibida pela hipercalcemia ou hipermagnesemia.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

HIPERMAGNESEMIA

Definida pela **concentração de magnésio > 2,5mg/dl.** Os mecanismos principais relacionados são:

RETENÇÃO RENAL: nos pacientes com insuficiência renal, de modo geral;

ADMINISTRAÇÃO EXCESSIVA DE MAGNÉSIO EXÓGENO: pode ocorrer no tratamento da eclâmpsia ou pré-eclâmpsia de alto risco.

As **manifestações clínicas** normalmente começam a aparecer quando a magnesemia está > 4,5mg/dl. Inicialmente o paciente desenvolve hiporreflexia tendinosa. O agravamento pode levar à arreflexia, fraqueza muscular, bradipneia e até mesmo PCR.

O cálcio acaba funcionando como um "antídoto" para a intoxicação pelo magnésio, contribuindo para maior excreção renal. Por isso, o **tratamento** é feito com a administração de **GLUCONATO DE CÁLCIO 1-2G IV.**

HIPOMAGNESEMIA

Definida pela **concentração de magnésio < 1,5mg/dl.** Os mecanismos relacionados são:

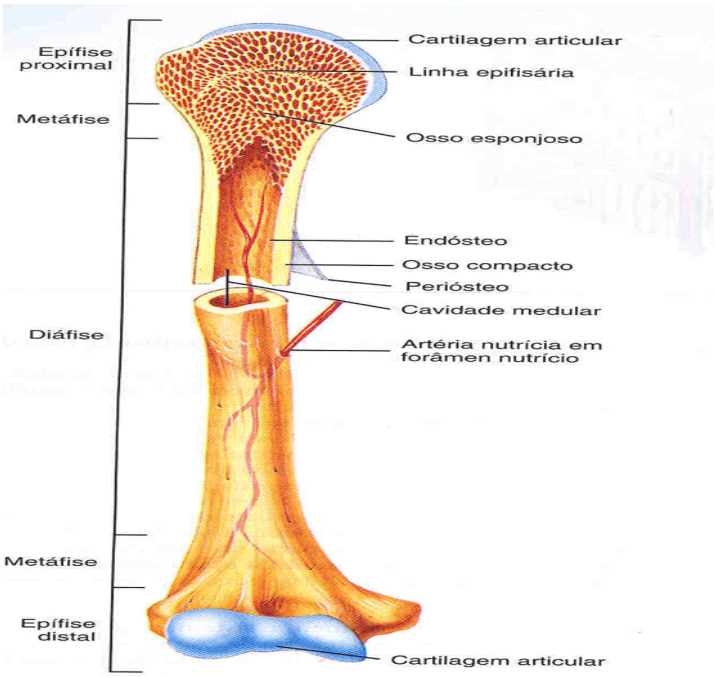
REDUÇÃO DA ABSORÇÃO INTESTINAL: baixa ingestão, alcoolismo, síndromes disabsortivas com esteatorreia;

PERDA RENAL: uso de diuréticos e drogas nefrotóxicas (ex: aminoglicosídeos e anfotericina B), alcoolismo.

A depleção de magnésio está muito associada à **DEPLEÇÃO DE POTÁSSIO**, já que as etiologias são semelhantes. Além disso, a hipomagnesemia tem efeito caliurérico. Como visto, ela também pode estar associada ao hipoparatireoidismo e hipocalcemia. Assim, **manifestações clínicas** podem vir relacionadas à **HIPOCALEMIA/HIPOCALCEMIA.** Os principais achados clínicos incluem **fraqueza, anorexia, vômitos, tetania, convulsões, arritmias atriais e ventriculares, principalmente quando associado à hipocalemia.** O ECG pode mostrar **AUMENTO DO PR.**

O **tratamento** é baseado na reposição IV de **SULFATO DE MAGNÉSIO** na dose de 1-**2g (1-2 ampolas a 10%) em 15 minutos**, seguido da infusão contínua de 6g/24h (6 ampolas a 10% em 24h), diluído no soro de hidratação. Para repor os estoques celulares depletados, a infusão deve ser mantida por 3-7 dias.

4. DOENÇA DE PAGET



(a) Úmero (osso do braço) parcialmente seccionado

Introdução

Também conhecida como **OSTEÍTE DEFORMANTE**, trata-se de uma doença óssea focal, ocasionada por um **EXCESSIVO REMODELAMENTO ÓSSEO**, seguido da formação de um osso **ESTRUTURALMENTE DESORGANIZADO E PREDISPOSTO A FRATURAS E DEFORMIDADES.** Ninguém sabe o que levaria exatamente a este remodelamento excessivo, mas provavelmente estão envolvidos mecanismos genéticos e virais. História familiar também é considerado fator de risco.

> Não confunda a doença de Paget óssea com outras condições de mesmo nome. A doença de Paget da mama, por exemplo, corresponde a um carcinoma ductal que infiltra a epiderme da região do mamilo e aréola, causando intenso prurido e levando à ulceração da pele. Ainda são descritas "doenças de Paget" na vulva e no pênis.

Quadro Clínico e Diagnóstico

A maior parte é ASSINTOMÁTICA e o diagnóstico costuma ser feito por **ELEVAÇÃO CASUAL DOS NÍVEIS DE FOSFATASE ALCALINA OU POR ALTERAÇÕES EM UM EXAME RADIOGRÁFICO.**

Para os sintomáticos, os principais achados são **DOR e DEFORMIDADE ÓSSEA** nas regiões acometidas, principalmente **QUADRIL, COLUNA VERTEBRAL, CRÂNIO e OSSOS LONGOS**. As **FRATURAS** e os **TUMORES** (**OSTEOSSARCOMA**) são as **principais complicações associadas**, cuja principal característica histológica é a **ALTERAÇÃO DO OSSO LAMINAR**. Outras complicações esperadas seriam:

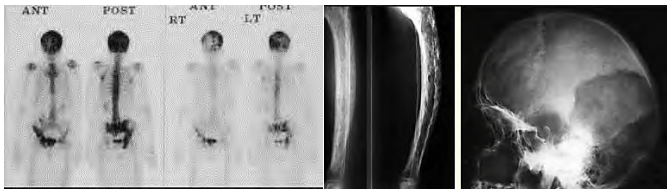
- ✓ **NEUROLÓGICAS:** a deformidade óssea faz compressão de nervos ou vasos. Uma das queixas mais comuns é a PERDA AUDITIVA pela compressão do 8º par. Paralisia facial e distúrbios visuais também podem ser encontrados.
- ✓ **CARDIOLÓGICAS:** IC de alto débito; calcificação e estenose de valva aórtica; alterações na condutibilidade cardíaca.

> **DICA:** a doença de Paget deve sempre chamar atenção num **PACIENTE MAIS VELHO**, com **ELEVAÇÃO DE FOSFATASE ALCALINA**, mas **SEM DOENÇA COLESTÁTICA.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Como se trata de uma doença com remodelamento ósseo excessivo, encontramos **ELEVAÇÃO** tanto de marcadores de formação óssea (**FOSFATASE ALCALINA**) como de reabsorção (**HIDROXIPROLINA URINÁRIA**). Caracteristicamente, o **CÁLCIO SÉRICO VEM NORMAL** (já que o cálcio mobilizado é prontamente utilizado na construção de novo osso) e sua elevação deve levantar a suspeita de outra condição, como hiperparatireoidismo primário. A elevação do cálcio pode ser observada em casos de imobilização prolongada, por um predomínio da reabsorção em detrimento da formação óssea nessa siuação.

A **CINTILOGRAFIA ÓSSEA** é o melhor exame para identificação das lesões ósseas pela doença, a partir do achado de lesões focais e hipercaptantes. O principal diagnóstico diferencial se faz com a presença de metástases ósseas blásticas. A **RADIOGRAFIA** traz informações adicionais ao avaliar a presença de lesões articulares, fraturas associadas e presença de deformidades na região.



Tratamento

A indicação se faz principalmente nos pacientes **SINTOMÁTICOS**, objetivando-se o controle dos sintomas (ex: dor óssea, compressão nervosa) e a prevenção de complicações como as fraturas. As principais drogas são as **INIBIDORAS DA ATIVIDADE DOS OSTEOCLASTOS (BIFOSFONATOS E CALCITONINA)**. Dentre estas, um esquema tradicional é a utilização de **PAMIDRONATO** 60MG IV a cada 12-18 MESES. **Nos pacientes com doença grave**, a escolha é o **ÁCIDO ZOLEDRÔNICO** 5MG IV. O **ALENDRONATO** 40MG/DIA seria uma **alternativa a utilizar a via oral.**

Além da melhora nos sintomas, o **resultado do tratamento** pode ser verificado por uma **QUEDA NOS NÍVEIS DA FOSFATASE ALCALINA**, que deve ser medida mensalmente até estabilização do quadro e, em seguida, a cada 6-12 meses.

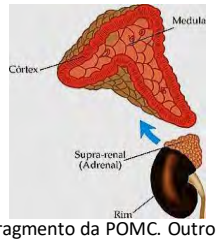
Para os pacientes **ASSINTOMÁTICOS**, alguma das indicações de tratamento seriam:

- ✓ Indício de doença moderadamente ativa (FA acima do valor de referência) em ossos responsáveis pela sustentação do esqueleto, vértebras, crânio e áreas adjacentes a grandes articulações
- ✓ Doença craniana extensa
- ✓ Doença tibial e femoral em progressão
- ✓ Profilaxia de sangramento antes de cirurgias eletivas, visando à redução da vascularização no local

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

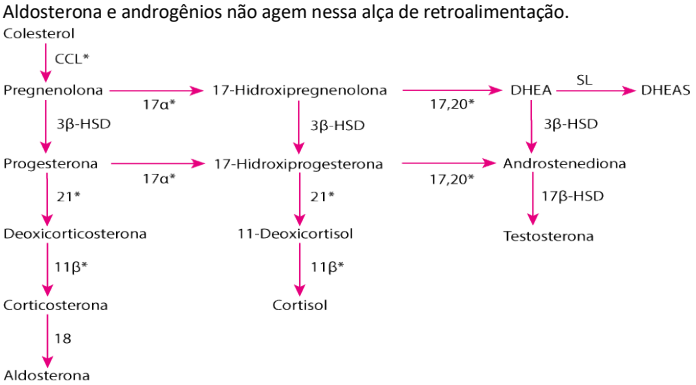
1. ADRENAL

 # GLÂNDULA SUPRARRENAL: CÓRTEX + MEDULA.



►**CÓRTEX: CORTISOL, ANDROGÊNIOS, ALDOSTERONA.** Hipotálamo (CRH) → hipófise (ACTH/origem: POMC) → córtex adrenal (cortisol, androgênios). **ALDOSTERONA** (mineralocorticoide) → controlada pelo SRAA.

A hipófise não secreta o ACTH sozinho, o ACTH é um fragmento da POMC. Outro fragmento importante da POMC é o hormônio estimulador de melanócito, por isso em casos de liberação excessiva de ACTH, o hormônio estimulador de melanócito também tem sua secreção aumentada, gerando hiperpigmentação). Já a liberação da aldosterona depende do SRAA, não depende do ACTH. Além disso, o único hormônio responsável por realizar feedback negativo (ou positivo) com CRH e ACTH é o cortisol. Aldosterona e androgênios não agem nessa alça de retroalimentação.



►**MEDULA: CATECOLAMINAS (NORADRENALINA, ADRENALINA).** Ninguém controla as catecolaminas, elas são neurotransissores que fazem parte do sistema nervoso autônomo (luta ou fuga).

Sendo assim, a suprarrenal é uma glândula 3 em 1 → controlada pelo SNC, RIM e SNA. Ou seja, se houver um problema na suprarrenal, bagunça isso tudo, o quadro clínico é muito florido. Agora, se o problema for no rim ou na hipófise, também vai dar erro em parte do funcionaento suprarrenal, porém com o quadro menos florido e relação a quando problema é nela mesma.

 # PRINCIPAIS FUNÇÕES DOS HORMÔNIOS ADRENAIS

CORTISOL	CATABÓLICO (↑GLICOSE), AÇÃO PERMISSIVA ÀS CATECOLAMINAS
ALDOSTERONA	REABSORVE SÓDIO, TROCANDO POR POTÁSSIO OU HIDROGÊNIO
ANDROGÊNIOS	PILIFICAÇÃO FEMININA **Em homens têm pouca importância, devido à produção testicular.*
CATECOLAMINAS	AUMENTO DO TÔNUS VASCULAR

 # DISFUNÇÕES DA ADRENAL:

→ **HIPOFUNÇÃO: INSUFICIÊNCIA ADRENAL**

→ **HIPERFUNÇÃO:**

- **SÍNDROME DE CUSHING** (↑CORTISOL)
- **HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA** (↑ANDROGÊNIOS)
- **HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO** (↑ALDOSTERONA)
- **FEOCROMOCITOMA** (↑CATECOLAMINAS)

SÍNDROME DE CUSHING

▪ **CAUSAS:**

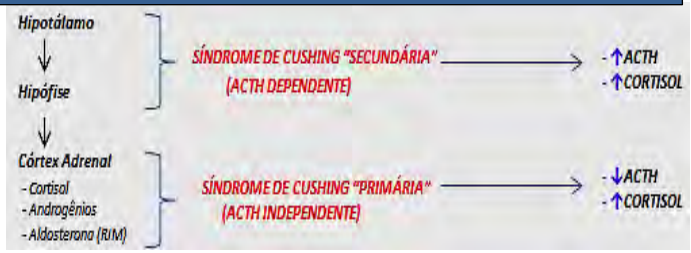
✓ **IATROGÊNICA** (causa + comum, mas não cai em prova)

✓ **ACTH DEPENDENTES**

- **DOENÇA DE CUSHING** (ADENOMA DE HIPÓFISE PRODUTOR DE ACTH)
- **SECREÇÃO ECTÓPICA DE ACTH** (OAT CELL, CARCINOIDE DE TIMO, CMT)

✓ **ACTH INDEPENDENTES**

- **ADENOMA/HIPERPLASIA SUPRARRENAL**
- **CARCINOMA SUPRARRENAL**



▪ **CLÍNICA E LABORATÓRIO:**

✓ **OBESIDADE CENTRAL, GIBOSIDADE, FACE "LUA CHEIA. "** É tanta quebra de gordura que ocorre uma redistribuição mais central desses lipídeos

✓ **HIPERGLICEMIA** (por catabolismo, levando à diabetes)

✓ **HIRSUTISMO:** surgimento de pêlos em áreas previamente desprovidas de pilificação.

✓ **ESTRIAS VIOLÁCEAS** (espessas, grossas, principalmente em abdome)

✓ **OSTEOPENIA** (o excesso de cortisol inibe células que promovem a reabsorção óssea).

✓ **HIPERTENSÃO + HIPOCALEMIA (EFEITO MINERALOCORTICOIDE).** Os glicocorticoides são parecidos em sua estrutura com os mineralocorticoides. Quando em excesso, os efeitos produzidos no rim são semelhantes ao da aldosterona: é o efeito mineralocorticoide do excesso de cortisol. Muito sódio é reabsorvido (hipertensão) em troca de potássio (hipocalemia).

✓ **HIPERPIGMENTAÇÃO (SE ↑ACTH)**

✓ **LEUCOCITOSE** (↑**NEUTRÓFILOS**), **LINFOPENIA + EOSINOPENIA**

✓ **PREDISPÕE A GLAUCOMA E A CATARATA**

▪ **OUTROS:** no sistema endócrino, inibe a liberação hipofisária do TSH e das gonadotrofinas pela hipófise, bem como a conversão periférica do T4 em T3. São alterações marcantes a **redução de libido,** a **impotência** em homens, e em mulheres, a **amenorreia**. No trato gastrointestinal aumenta o **risco de úlcera péptica e pancreatite.** Além dsso, esses pacientes apresentam **hipercoagulabilidade**, com maior risco de **eventos tromboembólicos**.

▪ **ALGORITMO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO:**

(1) SUSPEITA CLÍNICA (MANIFESTAÇÕES CITADAS ACIMA)

(2) REXAMES DE TRIAGEM (SCREENING)

✓**1MG DE DEXATAMETASONA ÀS 23H = SEM ↓CORTISOL SÉRICO DE 8H.** Se esse 1mg fosse feito em pessoas normais, como a dexametasona é um glicocorticoide, ocorreria feedback negativo na hipófise e hipotálamo. A consequência seria ma madrugada inteira sem liberar ACTH, pois o eixo estaria inibido. Quando o cortisol plasmático fosse dosado às 8h, esse cortisol estaria reduzido. O exame está alterado quando NÃO HÁ essa queda. Nesse caso, o screening é positivo para a síndrome.

✓ **CORTISOL LIVRE URINÁRIO 24H = ELEVADO** (EM 3 COLETAS DISTINTAS).

✓ **CORTISOL SALIVAR A MEIA-NOITE = ELEVADO**.

SE 2 EXAMES ALTERADOS = SÍNDROME DE CUSHING

***OBS: PSEUDO-CUSHING.** ATENÇÃO! Os testes acima são mais importantes para **EXCLUIR** a síndrome do que diagnosticar de fato, já que tais achados laboratoriais também podem se reprodzir em pacientes com doenças que simulam o hipercortisolismo, chamadas de pseudo-Cushing. As principais condições são: **depressão, obesidade, estresse prolongado e alcoolismo**. Na presença destas, uma opção sera tratar o disturbio primeiramente (ex: cessar etilismo) e em seguida refazer os testes.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(3) DOSAGEM DO ACTH

- SE ALTO/NORMAL: DOENÇA DE CUSHING OU ACTH ECTÓPICO.

- SE SUPRIMIDO: ADENOMA/HIPERPLASIA OU CARCINOMA ADRENAL.

(4) ESTABELECER A CAUSA (DE ACORDO COM O VALOR DO ACTH)

✓ **ACTH ALTO/NORMAL: RNM DE SELA TÚRCICA + TESTE DE SUPRESSÃO** (TESTE DE LIDDLE 2 - DEXAMETASONA 2MG 6/6H POR 2 DIAS).

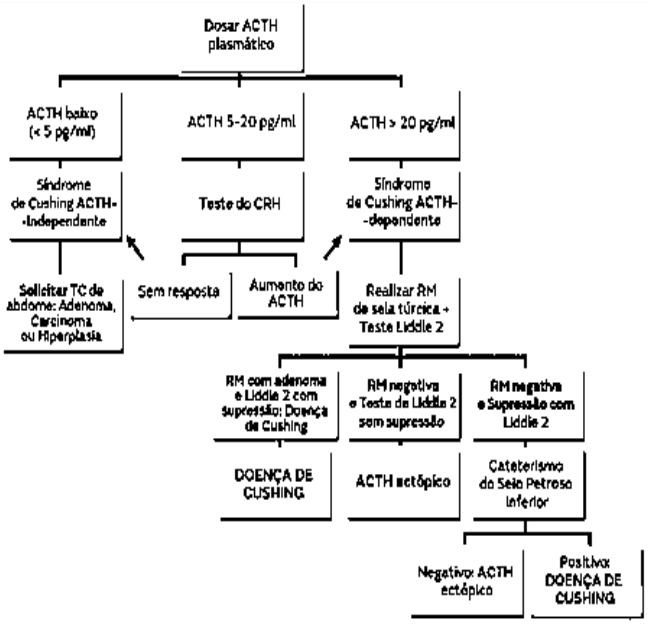
--- RNM (+) E SUPRESSÃO (+): **DOENÇA DE CUSHING → CIRURGIA TRANSESFENOIDAL.**

--- RNM (-) E SUPRESSÃO (-): **ACTH ECTÓPICO → EXAMES DE IMAGEM PARA PROCURAR O FOCO/CIRURGIA.** Essas altas doses conseguem suprimir a produção hormonal pelo tumor hipofisário, mas se for um OAT cell, um carcinoma de tireoide ou carcinoide de timo, essa produção hormonal não será interrompida, pois ela é ecótpica.

-- RNM (-) E SUPRESSÃO (+): **MICROADENOMA → CATETERISMO DE SEIO PETROSO INFERIOR.** Neste método, compara-se o ACTH do sangue coletado por cateterismo com o ACTH do sangue periférico. Duas coletas devem ser realizadas, a primeira sem estímulo e a segunda após administração de CRH exóegeno. Uma relação > 2 na primeira coleta (ou > 3 na coleta "estimulada") confirma a existência de um tumor hipofisário (provavelmente um adenoma extremamente pequeno) e o tratamento é com cirurgia transesfenoidal.

✓ **ACTH SUPRIMIDO: TC DE ABDOME (CARCINOMA / ADENOMA / HIPERPLASIA) → ADRENALECTOMIA.** Se o ATCH está suprimido, o problema está na glândula! Tem que procurar e identificar do que se trata. Lesões maiores que 4-5cm é maligna. Independente da causa, o tratamento para todas é adrenelectomia.

***PEGADINHA DE PROVA: SÍNDROME DE CUSHING + ↑ATCH + NÓDULO EM ADRENAL = RNM DE SELA TÚRCICA.** O nódulo em adrenal é uma pegadinha, não é pra fazer adrenalectomia! Se o ATCH está elevado, o problema é na hipófise (provável doença de Cushing).



▪ **FALANDO SOBRE AS PRINCIPAIS CAUSAS...**

✓ **USO CRÔNICO DE GLICOCORTICOIDES:** a síndrome de Cushing iatrogênica ou exógena é a causa mais comum. Manifestações cushingoides em geral aparecem a partir de doses de **prednisona ≥ 7,5 mg/dia.** O hormônio exógeno suprime os níveis séricos de cortisol, ACTH e CRH, por **inibição do eixo hipótalamo-hipófise-adrenal**. Com isso, o uso prolongado resulta em atrofia (reversível) da suprarrenal.

✓ **DOENÇA DE CUSHING**

- Conceitos: mais comum no **SEXO FEMININO** (4:1), início entre **15-50 anos.** É a **principal causa de síndrome de Cushing endógena**, respondendo por 70% dos casos.

- Clínica: ARRASTADA, até que a síndrome cushingoide se mostre mais clara. É comum que as pessoas ao redor pensem inicialmente se tratar apenas de um quadro de ganho de peso.

- Diagnóstico: TC/RNM DE SELA TÚRCICA. O achado mais comum é um microadenoma hipofisário (< 10mm de diâmetro), que ocorre em pelo menos 90% dos casos. Na doença de Cushing, por estímulo do ACTH, encontramos tipicamente hiperplasia bilateral das adrenais.

- Tratamento: RESSECÇÃO TRANSESFENOIDAL é o tratamento de escolha, levando a cura do hipercortisolismo em 80-95% dos casos, sobretudo no microadenoma, em que há extensão suprasselar. É importante lembrar que esses pacientes geralmente necessitam de reposição de corticoide por até 1 ano após a cirurgia, pois a produção de ACTH remanescente está temporariamente suprimida (praticamente toda a produção de ACTH era originada do adenoma), levando a insuficiência adrenal transitória. As principais complicações da cirurgia transesfenoidal são o hipopituitarismo e o diabetes insipidus central (este último por lesão da neuro-hipófise).

- **Se doença persistente, recidiva ou risco cirúrgico proibitivo, RADIOTERAPIA + INIBIDORES DA ESTEROIDOGÊNESE** (mitotano, metirapona, aminoglutetimida, cetoconazol, etomidato), principalmente nas pacientes em que a fertilidade seja um aspecto importante. O **PASEREOTIDE** (análogo da somatostatina) e a **MIFEPRISTONA** (antagonista competitivo do cortisol), também são drogas úteis. A radioterapia, mesmo não recomentada como tratamento inicial, é capaz de curar até 15% dos casos recidivados.

ATENÇÃO PARA A SÍNDROME DE NELSON. Em caso de falha cirúrgica ou reicidiva da doença, os pacientes também podem ser submetidos a novo procedimento cirúrigco (hipofisectomia anterior total ou adrenelectomia bilateral). A adrenelectomia bilateral com reposição crônica de esteroides é uma opção mais radical, porém curativa na dooença de Cushing, podendo ser realizada por técnica laparoscópica. Uma das complicações conhecidas deste procedimento é a síndrome de Nelson, que ocorre em até 42% dos casos. Nela, graças à perda do **feedback negativo pelo cortisol, ocorre o crescimento do tumor hipofisário, com níveis elevados de ATCH, hiperpigmentação cutânea e, eventualmente, sinais neuro-oftalmológicos** (ex: compressão do quiasma óptico) por extensão local do tumor. O tratamento consise em **nova cirurgia hipofisária ou radioterapia (especialmente em crianças)**. A **irradiação profilática** da hipófise pode prevenir a síndrome de Nelson. Uma forma mais moderna de abordagem cirúrgica - **a radiocirurgia Gamma Nife** – tem mostrado bons resultados. Outras complicações incluem a insuficiência suprarrenal transitória, diabetes insipidus, insuficiência gonadal e deficiência de TSH.

✓ **SECREÇÃO ECTÓPICA DE ACTH**

- **Conceitos gerais:** trata-se da secreção de ACTH por tumores neuroendocrinos, como uma síndrome paraneoplásica, que responde por até **15% dos casos da síndrome de Cushing.** É mais comum em **homens** entre os **40-60 anos**, sendo mais frequente nos **carcinomas** do que nos sarcomas ou linfomas. As fontes principais são **os tumores de pulmao, pâncreas e timo**. A incidência no sexo feminino vem aumentando recentemente, reflexo das maiores taxas de tabagismo entre mulheres na última década. Embora normalmente o carcinoma de pequenas células do pulmao *(oat cell)* seja citado como causa mais comum, no Harrison a causa citada como mais comum são os tumores carcinoides ocultos, mas frequentemente os brônquicos.

- Tumores associados a secreção ectópica:

- ✓ **Carcinoma pulmonar de pequenas células *(oat cell)***
- ✓ **Carcinoide brônquico**
- ✓ **Carcinoide tímico**
- ✓ **Tumores pancreáticos**
- ✓ **Feocromocitoma**
- ✓ **Carcinoma medular da tireoide**
- ✓ **Raramente: câncer de ovário, próstata, mama, tireoide, rim, glândulas salivares, testículos, vesícula.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- Quadro clínico: o exemplo clássico é a secreção por tumores agressivos, como o carcinoma de pequenas células, cuja evoluçao rápida (<1 ano) e geralmente fatal não permite o desenvolvimento de todos os sinais clássicos da síndrome de Cushing. No de tumores indolentes, como os carcinoides brônquicos, a apresentação é a própria síndrome de Cushing. Alterações como hipertensão, alcalose, hiperglicemia, hipocalemia e edema são mais comuns nos pacientes com secreção ectópica de ACTH do que naqueles com adenoma hipofisário secretor de ACTH.

- Diagnóstico: **exames de imagem** para confirmar a presença da neoplasia de base.

- Tratamento: de acordo com a **abordagem do tumor** associado à secreção ectópica. No caso de tumores ressecáveis (ex.: carcinoide brônquico), a cirurgia pode levar à cura do hipercortisolismo. No caso do *oat cell*, devido ao péssimo prognóstico da doença de base quando relacionada a esta síndrome paraneoplásica (sobevida de 1-3 meses), o tratamento é basicamente **paliativo**, com **inibidores da síntese de esteroides.** Os fármarcos mais utilizados são o **cetoconazol, a metirapona e a aminoglutetimida**. Alguns pacientes podem se beneficiar da adrenalectomia bilateral.

✓ PRODUÇÃO AUTÔNOMA PELA SUPRARRENAL

- Conceitos gerais: é a produçao excessiva de cortisol por doença primária do córtex da suprarrenal, que representa cerca de **10-20% dos casos de síndrome de Cushing.** As principais causas incluem o **adenoma** (benigno) e o **carcinoma** da glândula. Nos **pacientes adultos, os adenomas tendem a ser mais prevalentes** e mas comum em **mulheres.**

- Clínica: os **adenomas são lesões pequenas (< 3 cm)** que cursam com **sintomas brandos e progressivos**. Já os **carcinomas são lesões geralmente grandes (>6 cm),** que podem vir associadas a **sinais de virilização (hiperprodução de androgênios).** A presença de virilização em mulheres (ou puberdade precoce em meninos) sugere fortemente carcinoma. **Metástases hepáticas e pulmonares levam a maior parte dos pacientes a óbito dentro dos três primeiros anos após o diagnóstico.**

- Diagnóstico: **exame de imagem abdominal (TC/RNM).** O **tamanho** da lesão encontrada é muito importante. Um tumor < 3 cm provavelmente é um adenoma, enquanto um tumoar > 6 cm muito provavelmente é um carcinoma. Os níveis de *S-DHEA plasmático* e **7-cetoesteroides urinários** estarão **aumentados no carcinoma suprarrenal** (que cursa com hiperandrogenismo), refletindo a secreção de androgênios, mas não no adenoma.

- Tratamento: **remoção cirúrgica do tumor por adrenelectomia unilateral. Se > 6cm** ou **suspeita de carcinoma -> acesso anterior**. A reposição de glicocorticoides é recomendada em todo paciente que vai se submeter a adrenalectomia, uni ou bilateral, para o tratamento da síndrome de Cushing. Em caso de **metástases** associadas ao carcinoma, pode-se utilizar o **miotano** (inibidor da síntese de esteroides) 6-12g VO/dia, em 3-4 tomadas. Os principais efeitos adversos são gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia) e depressão.

OUTRAS FORMAS DE PRODUÇÃO AUTÔNOMA DE PELA SUPRARRENAL

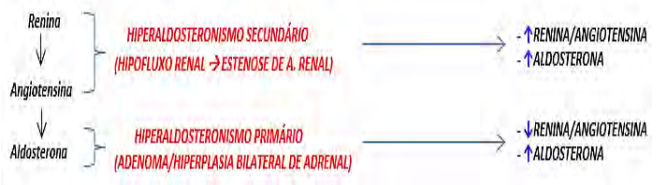
> **HIPERPLASIA MACRONOULAR AUTÔNOMA:** possui ainda etiologia pouco definida, sendo creditada inicialmente a um adenoma hipofisário, cujo estímulo leva à formação de alguns nódulos hiperplásicos no córtex adrenal. Com o tempo, esses nódulos se tornariam autônomos e ocorreria regressão do tumor hipofisário. O tratamento de escolha é a adrenalectomia bilateral.

> **HIPERPLASIA MICRONODULAR PIGMENTOSA PRIMÁRIA:** forma rara de síndrome de Cushing, em que são enconrtados pequenos nódulos adrenais pigmentados. Pode vir isolada ou fazer parte do "complexo de Carney", que inclui mixomas atriais, schwannomas, acromegalia, tumores testiculares e lesões cutâneas pigmentadas do tipo sarda. A adrenalectomia bilateral é curativa.

> **SÍNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT:** mutação da proteína G que mimetiza uma esimulação contínua do ACTH na suprarrenal. As principais manifestações são a puberdade precoce e acromegalia, ocorrendo síndrome de Cushing numa proporção menor.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

- Conceitos gerais: é a produção excessiva de aldosterona pela suprarrenal, de maneira independente da estimulação normal pelo SRAA. As principais casusas são o **Adenoma Produtor de Aldosterona (APA)** e a **Hiperplasia Adrenal Idiopática (HAI).** Outras causas menos comuns são a hiperplasia adrenal unilateral, carcinoma adrenal, produção ectópica de aldosterona (por tumores de ovário), etc. Quando o quadro é secundário à presença de uma aldosteronoma, recebe a dominação de síndrome de Conn.



- Quadro Clínico: HAS + HIPOCALEMIA + ALCALOSE METABÓLICA. Fraqueza muscular pode ser vista por causa da hipocalemia grave. Alguns inclusive apresentam episódios de paralisia muscular. A deficiência de potássio também provoca lesão nos túbulos renais (proximal = nefropatia hipocalêmica vacuolar/distal = diabetes insipidus nefrogênico), resultado em poliúria e polidipsia, além de tendência ao agravamento da própria hipocalemia.

- Diagnóstico: RAZÃO ALDOSTERONA/ATIVIDADE DA RENINA AUMENTADA. Assim, o primeiro passo da avaliação diagnóstica é a medida da relação aldosterona / renanina plasmática. O método mais disponível é a utilização da **concentração de Aldosterona Plasmática (CAP)** e a **Atividade de Renina Plasmática (ARP)**, entre 8 a 10 horas da manhã, tendo o paciente corrigido previamente a hipocalemia com reposição de potássio.

- RELAÇÃO < 30 + CAP > 12ng/dl + ARP > 1 ng/ml/h: DIAGNÓSTICO DESCARTADO

- RELAÇÃO > 50 + CAP > 20ng/dl + ARP < 0,1 ng/ml/h: DIAGNÓSTICO CONFIRMADO

- RELAÇÃO ENTRE 30 -50: NECESSÁRIO TESTES ADICIONAIS. Excetuando-se os casos onde e relação é > 50, para confirmar o hiperladosteronismo primário é preciso demonstrar que a aldosterona não é "suprimível", utilizando testes como o da **sobrecarga oral ou intravenosa de sódio.** Posteriormente, utiliza-se exames de imagem para definir a etiologia- APA ou HAI. O primeiro exame a ser solicitado é a TC de alta resolução do abdome superior, que diferencia entre hiperplasia adrenal bilateral e adenoma/carcinoma unilateral. Lesões > 4 cm á são sugestivaas de carcinoma. A grande liitação do método é que os adeomas < 1 cm podem não ser visualizados, além de que alguns portadores de lesão unilateal (sugerindo adenoma) na verdade possuem hiperplasia bilateral assimética. Na suspeita de casos assim, deve-se realizar a dosagem de aldosterona nas veias adrenais. Uma opção para os casos de APA de pequenas dimensões é a cintilografia com 131-I-iodocolesterol. A hipercaptação unilateral numa glândula aparentemente normal indica a presença de um aldosteronoma.

- Tratamento:

✓ **Adenoma de suprarrenal: tratamento cirúrigico - adrenalectomia unilateral por via laparoscópica.** O controle da pressão arterial com espironolactona normalmente indica possibilidade de cura após a cirurgia. Fatores associadas a **não resposta** à adrenelectomia incluem: comprometimento renal, sexo masculindo, idade > 50 anos, presença de múltiplos nódulos. No pré-operatório é preciso corrigir o potássio sérico e iniciar espironolactona em altas doses (300 - 400 mg/dia), afim de diminuir complicações anestéticas. Pode-se ainda associal amilorida (20 - 40mg/dia). Diferentemente da crurgia para síndrome de cushing, **a reposição de glicocorticoides não é necessária**. No entanto, um estado de hipoaldosteronismo pode surgir como complicação pós-operatória (decorrente da supressão crônica do SRAA). Assim, pode ser necessária a reposição de fludrocortisona (mineralocoticoidesintético) até recuperação funcional da zona glomerulosa contralateral (três meses em média).

✓ **Hiperplasia adrenal idiopática: tratamento medicamentoso. Esporonolactona (100 – 400 mg/dia).** Devido sua ação antiandrogênica, pode causar disfunção erétil, diminuição de libido, ginecomastia e irregularidade menstrual. E esplerenona (100-200 mg/dia) é um antagonista específico do receptor da aldosterona, que pode ser utilizado como alternativa nesses casos (não disponível no Brasil). A restrição de sódio, manutenção do peso ideal e prática de atividade física são outras medidas adequadas. A amilorida (20 -40 mg/dia) é um diurético poupador de potássio que pode ser utilizado como alternativa para os pacientes que não toleram a espronolactona e a esplerenona. A adrenalectomia raramente é utilizada, pois a cura é obtida em <25% dos pacientes, porém nos casos de hipopotassemia refratária à terapêutica, o a cirurgia é indicada.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Entendendo...

	SECUNDÁRIO (HIPERRENINÊMICO)	PRIMÁRIO (HIPORRENINÊMICO)
RENINA	↑	↓
ANGIOTENSINA I	↑	↓
ANGIOTENSINA II	↑	↓
ALDOSTERONA	↑	↑
CAUSA/TTO	ESTENOSE DE A. RENAL → IECA (SE UNILATERAL)	ADENOMA/HIPERP BILAT → ESPIRONOLAC + CIRURGIA

- **Hiperaldosteronismo secundário:** se é 'hiper' = aldosterona alta. Se é 'secundário', é porque quem controla a glândula está hiperestimulando demais. Com esse estímulo também há aumento de renina, e por consequência, de angiotensina I e II. A situação que gera isso é **hipofluxo renal** – desidratação, estenose de artéria renal, hipovolemia... Situações em que há pouco volume no rim, fazendo com que ele estimule a renina, que estimula a angiontensina, que estimula a aldosterona. O grande exemplo de hiperaldosteronismo secundário é a estenose de artéria renal, também chamado de **hiperaldosteronismo hiperreninêmico.**

- **Hiperaldosteronismo primário**: se é 'hiper' = aldosterona alta. Se é 'primário' = problema está na própria suprarrenal, que produz muita aldosterona, e por feedback ocorre queda de renina. Renina cai, angiotensina cai. Por isso o hiperaldosteronismo primário também é chamado de hiperaldosteronismo hiporreninêmico.

Os dois casos cursam com hipertensão. A droga de escolha para diminuir a pressão de um paciente com hiperaldosteronismo secundário é aquela que consegue quebrar a cascata da renina elevada até a aldosterona elevada. Quem faz isso? **IECA!** Qual a droga para tratar estenose unilateral de artéria renal? IECA! (se a estenose for bilateral NÃO USAR IECA, pois o paciente pode perder o rim). Já No hiperaldo primário, o paciente nem tem renina alta, nem tem angiontensina alta, é preciso fazer uma droga que atue bloqueie a aldosterona em si → espironolactona! IECA não é um bom medicamento para quem tem renina baixa! Isso é o que é feito para controlar a hipertensão, mas para resolver o quadro, é preciso cirurgia. Quem causa isso ou é um adenoma produtor de aldosterona, ou é a hiperplasia bilateral da glândula. Então, é feito espironolactona para controlar a pressão até o tratamento cirúrgico definitivo.

INSUFICIÊNCIA ADRENAL

- Definições: hormônios do CÓRTEX liberados de maneira deficiente.

→ **Problema no córtex adrenal: PRIMÁRIA (DOENÇA DE ADDISON)**

-- ↑ACTH

-- ↓Cortisol, androgênio e aldosterona

Se o problema é no córtex, TODOS os hormônios produzidos por ele são afetados.

→**Problema no hipotálamo ou hipófise: SECUNDÁRIA**

-- ↓ACTH

-- ↓Cortisol e androgênio

-- Aldosterona normal

A aldosterona fica normal porque o seu controle ocorre pelo SRAA, e nesse caso a sua produção pelo córtex adrenal está normal, já que problema é no SNC.

- Causas:

PRIMÁRIA (ADDISON)	SECUNDÁRIA OU TERCIÁRIA
DESTRUIÇÃO DA GLÂNDULA - Adrenalite autoimune **(!)** - Infecções (TB, paracoco, hanseníase, sífilis, histplasmose, CMV, HIV) - Metástases, linfomas, amiloidose - Remoção cirúrgica - Infarto/hemorragia (trauma, sepse, cirurgia, SAF)	**INTERRUPÇÃO DO EIXO** - Suspensão ABRUPTA de corticoide exógeno **(!)** - Lesão de hipófise ou hipotálamo (tumor, sangramento, etc)

- Clínica:

→ **EM AMBAS:**

- ↓CORTISOL: ↓PA, DOR ABDOMINAL, ↓GLICOSE, EOSINOFILIA

- ↓ANDROGÊNIO: ↓pilificação feminina

→ **APENAS NA PRIMÁRIA:**

- ↓ALDOSTERONA: ↓Na^+, ↑K^+, ↑H^+ (acidose metabólica)

- ↑ACTH (POMC): pigmentação (principalmente em áreas de cicatriz prévia, mucosa labial, áreas foto-expostas e linhas da palma da mão).

- Diagnóstico:

A) Confirmação do hipocortisolismo:

1) Cortisol sérico plasmático às 8h

- ✓ **< 10 µg/dl = muito sugestivo**
- ✓ **< 3 – 5 µg/dl = patognomônico**
- ✓ **> 18-20 = improvável**
- ✓ **Níveis internemediários: significa que há reserva adrenal. Nesses casos, seguir o para o passo 2.**

2) Teste de estimulação rápida com acth (teste da cosintropina):

250 µg de ACTH humano sintético EV ou IM em qualuer horário do dia + dosagem de cortisol após 30-60 minutos.

- Normal: aumento na prdução de cortisol > 18-20 µg/dl.

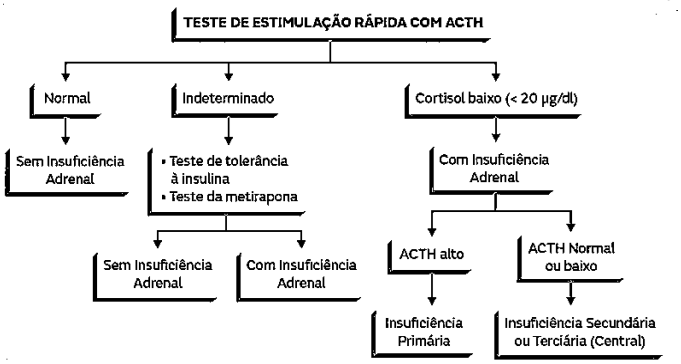
- Insuficiencia adrenal: cortisol < 18-20 µg/dl.

B) Diagnóstico etiológico: Dosagem do ACTH.

- Insuficiência primária (doença de Addison): ACTH > 50 µg/dl

- Insuficiência secundária ou terciária: ACTH normal ou reduzido

Na insuficiência primária, como não há produção de cortisol para estabelecer feedback negativo sobre a hipófise, é esperado um aumento do ACTH. Na insuficiência scecundária ou terciária, como o déficit é na própria fonte do ACTH – a hipófise – o ACTH pode estar normal ou reduzido.



- **Se teste de estimulação rápida com ACTH negativo + ACTH plasmático normal,** pode ser um caso de **insuficiência adrenal secundária sem atrofia de glândula (deficiência parcial de ACTH)**. Portanto, se a clínica for sugestiva, vale a pena solicitar exames que testam diretamente a capacidade hipofisária de secretar ACTH, como **testes de tolerância à insulina, do glucagon e da metirapona.**

- **Dosagem de anticorpos anticórtex adrenal (ACA):** podem ser encontrados em 60-80% dos pacientes dom doença de Addison autoimune (a enzima 21-hidroxilase parece ser o principal antígeno reconhecido pelos ACA).

- **Tomografia:** pode revelar dados sugestivos, como glandulas de tamanho normal ou reduzido no caso de doença autoimune, ou adrenais aumentadas e calcificações nas etiologias infecciosas (ex: tuberculose), além de poder revelar a presença de hemorragias, tumores e metástases.

- Meninos com insuficiência adrenal sem evidência de adrenalite autoimune ou causas infecciosas devem ser investigados para **adrenoleucodistrofia**, com a determinação de ácidos graxos de cadeia muito longa.

INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL SECUNDÁRIA E TERCIÁRIA

- É a grande causa de infuciência suprarrenal, relacionada à suspensão abrupta de glicocorticoides exógenos após a suprssão do eixo por essas drogas.

- Os sintomas iniciam em até 48h após a suspensão, enquanto a recuperação do eixo hipótalamo-hipófise pode levar até 18 meses. A supressão do eixo depende da dose, duração e intervalo de administração do corticoide. Doses fisiológicas dificilmente levam à supressão fo eixo (ex.: prednisona 5mg; dexametasona 0.3 – 0.5g); assim como uma dose única matutina é menos supressora do que a dividida ao longo do dia. Altas doses levam à inibição do eixo após 3 semanas de administração.

- O **tratamento da síndrome de Cushing** através da ressecção de tumores adrenais ou hipofisários é outra causa de insuficiência adrenal (geralmente transitória, uma vez que os altos níveis do cortisol sérco suprimem o eixo hipotálamo-hipófise da memsa forma que o corticoide exógeno).

- Causas menos comuns: **necrose hipofisária pós-parto (Síndrome de Sheehan); tumores pituitários e hipotalâmicos**, bem como o tratamentos destes por **cirurgia ou radioterapia.** Na hipofisite linfocítica, a deficiência de ACTH é a alteração hormonal mais comum.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ADRENALITE AUTOIMUNE

É a principal causa de insuficiência adrenal primária. É uma condição **rara**, encontrada principalmente em **mulheres** e habitualmente diagnosticada entre **20-40 anos**. Ela pode ser esporádica ou compor as chamadas **síndromes poliglandulares autoimunes.**

✓ **SÍNDROME TIPO I: insuficiência adrenal + candidíase mucocutânea + hipoparatireoidismo.**

- Ocorre na infância
- Outros achados: hepatite autoimune, anemia perniciosa, alopecia, hipotireoidismo primário e hipogonadismo primário.

✓ **SÍNDROME TIPO II (SÍNDROME DE SCHMIDT): insuficiência adrenal + doença tireoidiana autoimune + DM1.**

- É a mais comum
- Ocorre em adultos
- Outros achados: hipogonadismo primário, vitiligo, anemia perniciosa, alopecia, miastenia gravis, hipopituitarismo.

TUBERCULOSE

- Por ser muito prevalente no Brasil, a tuberculose ainda é responsável por uma proporção de casos de doença de Addison significativamente maior do que em países industrializados.
- Tomografia: **glândula suprarrenal aumentada e calcificações.**
- Normalmente a função da adrenal não retoma ao normal, mesmo após tratamento efetivo.
- Infeccções fúngicas disseminadas como **histoplasmose, blastomicose, paracoccidiodomicose e coccidiodomicose** podem causar quadro semelhante.

OUTRAS CAUSAS

- Todo paciente com infecção pelo vírus **HIV** deve ser considerado de alto risco. Pacientes com AIDS apresentam acometimento principalmente pelo **CMV,** mas também podem ser decorrentes de outras infecções (**micobactérias atípicas, criptococo);** drogas **(rifampicina, cetoconazol)** ou **metástases** (sarcoma de Kaposi, linfomas).
- O **infarto bilateral da adrenal**, seja por hemorragia ou trombose de veia adrenal, é outra condição importante. Uma causa clássica é a **Síndrome de Waterhouse-Friderichsen** (hemorragia adrenal na sepse por Gram-negativos). Embora tradicionalmente associada à **meningococemia**, outro patógeno bastante associado é a *Pseudomonas aeruginosa.*
- **Sepse:** pacientes criticos podem apresentar hipoadrenalismo funcional, caracterizado por uma resposta cortisólica inadequada à sepse. A mensuração e tratamento dessa disfunção ainda não é consenso, mas é preconizado que pacientes em choque séptco refratários ao uso de aminas vasopressoras recebam hidrocortisona.
- Embora incomum (pois é necessário que > 90% do córtex seja afetado), as **metástases** para a suprarrenal também devem ser lembradas, sendo o principal sítio o **pulmão**.
- Alguns **fármacos** também podem induzir insuficiência, principalmente em pacientes com baixa reserva adrenal. São estes: os que **inibem a biossíntese de cortisol (etomidato, cetoconazol, fluconazol, metirapona, aminogutemida, miotano, suramina)** e os que **aceleram o metabolimo do cortisol (fenitoína, barbitúricos, miotano, rifampicina).**
- A **hiperplasia suprarrenal congênita** também pode cursar com outras alterações, hipocortisolismo e hiperplasia da glândula mediada pelo ACTH.
- **Adrenoleucodistrofia**: doença **rara ligada ao cromossomo X que aparece em pacientes jovens do sexo masculino**, com sinais de hipocortisolismo e distúrbios neurológicos, como espasticidade de membros inferiores, distúrbios vesicais e sexuais.

- Tratamento: ABORDAGEM AGUDA + ABORDAGEM CRÔNICA

ABORDAGEM CRÔNICA

- ↑ **Ingesta de sódio**
- **Glicocorticoide** (hidrocortisona 15-20mg⁄dia ou prednisona 7,5 – 12,5 mg⁄dia – divididas em duas tomadas). A dose da manhã (2⁄3 da dose total) deve ser tomada ao acordar. O restante da dose é tomado ao final da tarde. O mehor parâmetro para saber se a dose está adequada é a avaliação clínica (melhora dos sintomas – controle de PA, ganho de peso), pois as medidas dos cortisol não são confiáveis, e o ACTH pode permanecer elevado na insuficiência adrenal primária.

* A dexametasona (glicocorticoide de longa duração) deve ser evitada pelo maior risco de síndrome de Cushing exógena.

- **Mineralocorticoide** se for primária (fludrocortisona 0,05 – 1mg⁄dia). A dose é ajustada até que se estabeleça pressão arterial, eletrolitos e atividade da renina plasmática normais. Em loais muito quentes, pode ser necessário ajuste de dose no verão. Gestantes também podem precisar de doses maiores (a progesterona tem efeto antimineralocorticoide).
- **Reposição androgênica**: opcional. No homem não precisa (podução de androgênios pelo testícula) e na mulher é uma questão principalmente estética, mas pode melhorar mal-estar, depressão, ansiedade , fadiga, libido e densidade óssea.
- **"Desmame" do corticoide: até 2-3 semanas de terapia pode suspender abruptamente INDEPENDENTE DA DOSE.**

Dose de prednisona em uso	Redução da dose a cada 2 semanas
≥ 40mg	10mg
20-40mg	5mg
10-20mg	2,5mg
5-10mg	1mg

ABORDAGEM AGUDA (CRISE ADRENAL)

- A crise Addisoniana ou crise adrenal é uma condição potencialmente fatal que requer tratamento adequado e imediato.
- As principais situações que levam a esse quadro são: **suspensão abrupta dos glicocorticoides, infecções, cirurgias, traumas**, etc.
- Formas de apresentação da crise Addisonina:

✓ Desidratação, hipotensão ou choque refratário desproporcional à doença de base;
✓ Náuseas e vomitos com história de perda ponderal e anorexia
✓ Falso abdome agudo;
✓ Hiponatremia, hipercalemia, azotemia, hipercalcemia, eosinofilia;
✓ Hiperpigmentação ou vitiligo
✓ Outras deficiências endócinas autoimunes (hipotireoidismoo, insufciência **gonadal);**

- Tratamento: **reverter a hipotensão, corrigir a desidratação, a hipoglicemia e os distúrbios eletrolíticos**.

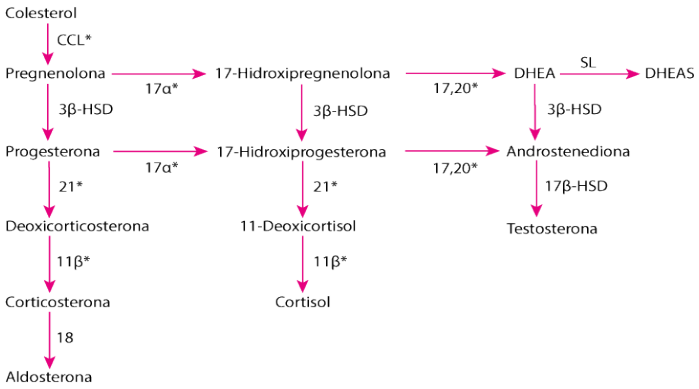
→ Hidratação: grandes volumes de **SF 0,9%** e **solução glicosada 10%.** Para que a hiponatremia não seja agravada, se evita a administração de solução fisiolófica hipotônica.

→ Reposição de glicocorticoides: **hidrocortisona 100mg EV 6⁄6h, durante 24h** (ou, após a primeira dose de 100mg, iniciar infusão contínua de 10mg⁄h). Reduzir para 50mg EV de 6⁄6h quando o paciente estabilizar. No 4º ou 5º dia iniciar terapia de reposição e acrescentar fludrocortisona, conforme necessidade. Caso as complicações persistam, as doses de hidrocortisona devem ser aumentadas para 200-400mg⁄dia. As doses de hidrocortisona já possuem efeto mineralocorticoide, não sendo necessário o uso de fludrocortisona nas fases iniciais.

→ Medidas de apoio: corrigir distúrbios eletrolíticos e hipoglicemia, além do tratamento dos fatores precipitantes.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA



- **Conceito:** distúrbio autossômico recessivo da esteroidogênese caracterizado pela **falta de alguma enzima fundamental para a síntese do cortisol.**

↓CORTISOL →↑ACTH → HIPERPLASIA DA GLÂNDULA + ACÚMULO DE METABÓLITOS INTERMEDIÁRIOS (ANDROGÊNIOS E MINERALOCORTICOIDES).

- **DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE (CYP21A2):** 90% dos casos. Esta enzima esta presente tanto na via glicocorticoide (conversão 17-alfa-hidroxiprogesterona → 11-desoxicortisol) quanto na via mineralocorticoide (conversão progesterona → 11-desoxicorticosterona). Sendo assim, ocorre: **1. deficiência de mineralocoritoides e corticoides, levando à perda de sal e volume**; **2. aumento dos androgênios, leando à síndrome de virilização no sexo feminino e androgenização prematura no masculino**.

- Deficiências menos comuns: 11-beta-hidroxilase (5-%), 3-betahidroxiesteroide desidrogenase, hiperplasia adrenal lipoide (deficiência de StAR) e dificiência de 17-alfa-hidroxilase.

- **Clínica:** depende da enzima que se encontra deficiente.

→**DEFICIÊNCIA DE 21-HIDROXILASE**: 3 FORMAS DE APRESENTAÇÃO

- **FORMA CLÁSSICA PERDEDORA DE SAL:** 75% dos casos. História típica **a partir da segunda semana de vida**: desidratação, vômitos, perda ponderal, anorexia, distúrbios do ritmo cardíaco, cianose e dispneia. Sem tratamento, costuma evoluir para óbito. Diagnóstco diferencial: estenose pilórica.

- **FORMA APENAS VIRILIZANTE:**

- Menino: normal ao nascimento, evoluindo com sinais de PUBERDADE PRECOCE nos **primeiros 6 meses**. Se não diagnosticada, o fechamento precoce das epífises pode determinar baixa estatura no adulto.

- Menina: **ao nascimento** há HIPERTROFIA DO CLITÓRIS, graus variados de FUSÃO LABIAL, desenvolvimento de SEIO UROGENITAL (vagina e uretra numa abertura comum) e PSEUDO-HERMAFRODITISMO.

- **FORMA NÃO-CLÁSSICA (DE APARECIMENTO TARDIO): não ocorre virilização nas meninas ao nascimento como na forma clássica, mas na infância ou adolescência pode simular sop**. Essa é a forma que temos mais probabilidade de encontrar na prova de CM. Outras condições que entrariam no diagnóstico diferencial de síndrome virilizante: hirsutismo idiopático, síndrome de resistência a insulina hiperandrogênica e os tumores ovarianos e suprarrenais.

→**DEFICIÊNCIA DE 11-BETA-HIDROXILASE**: **SÍNDROME VIRILIZANTE SEM PERDA DE SAL**. Pelo contrário, ocorre **HIPERTENSÃO e HIPOCALEMIA**, graças ao **ACÚMULO DE DESOXICORTISOL (DOC),** que possui efeito mineralocorticoide semelhante ao da aldosterona.

- **Diagnóstico: ↑17-OH PROGESTERONA + ↓CORTISOL + ↑ ATIVIDADE DA RENINA PLASMÁTICA + HIPERCALEMIA, HIPONATREMIA, ACIDOSE METABOLICA, AUMENTO DE UREIA.**

Como nas formas não clássicas os níveis dos precursores metabólcos não são muito elevados, estaria indicado o **teste da cosintropina** (250mcg de ACTH com dosagem hormonal basal e 60 min após o estímulo). Sera esperado encontrar valores de **17-α-OHP > 1.0000 ng/dl e de 21-desoxicortisol > 200 ng/dl** após o estímulo.

- **Tratamento: REPOSIÇÃO DE GLICOCORTICOIDES** (hidrocortisona) e **MINERALOCORTICOIDES (**fludrocortisona), caso necessário, por toda a vida. Laboratorialmente, o principal critério indicador de bom controle terapêutico é a normalização dos níveis de androstenediona e testosterona, já que os níveis de 17-OHP não se normalizam, apesar de um bom controle.

Cirurgia de ressecção clitorial e vaginoplastia são utilzadas para meninas com pseuo-hermafroditismo (desordem da diferenciação "DDS" sexual do tipo XX para as meninas e XY para os meninos). Lembrando que a HAC é a causa mais comum de DDS nas meninas.

Drogas antiandrogênicas também poderiam ser administradas, mas ainda não há evidências muito sólidas.

FEOCROMOCITOMA

- **Conceitos: tumor produtor de catecolaminas (células cromafins) → benigno e unilateral em 90% dos casos.**

- **REGRA DOS 10%: 10% SÃO BILATERAIS, 10% SÃO MALIGNOS, 10% SÃO EXTRA-ADRENAIS (PARAGANGLIOMA → ÓRGÃO DE ZUCKERKANDL), 10% DOS EXTRA-ADRENAIS ESTÃO NO TÓRAX, 10% DOS PACIENTES TEM < 20 ANOS DE IDADE, 10% SÃO FAMILIARES, 10% CURSAM SEM HIPERTENSÃO, 10% RECIDIVAM APÓS CIRURGIA, 10% SE APRESENTAM COMO INDICENTALOMAS.** O feocromocitoma é um tumor das células cromafins que estão lá na medula suprarrenal produzindo as catecolaminas. A chance de cura nessa situação é de praticamente 100%. O problema é que existe essa regra, 10% é coisa ruim! Essas situações conferem agora um prognóstico mais reservado. Lembrando que o feocromocitoma pode ser extra-adrenal, já que as células cromafins não estão somente na glândula adrenal. Existem gânglios simpáticos para-aórticos que também são capazes de produzir catecolaminas. Se há um tumor de célula cromafim, ele também pode acontecer nesses gânglios. Quando esse tumor ocorre na suprarrenal, por definição, ele é um feocromocitoma. Se ele surgir em gânglio para-aórtico, o nome passa a ser paraganglioma. A clínica é idêntica, o tratamento é idêntico, só muda a localização, então em prova isso não costuma ser levado em consideração e acaba chamando tudo de feocromocitoma. No entranto, os produtos das células cromafins da medula e dos paragânglios são diferentes: **apenas a medula da suprarrenal tem capacidade de secretar adrenalina (epinefrina)** e noradrenalina (norepinefrina), enquanto os paragânglios produzem apenas a noradrenalina (normalmente a primeira catecolamina produzida é a noradrenalina, e isso qualquer célula cromafim pode fazer. A diferença é que a enzima que converte a noradrenalina em adrenalina - feniiletonalamina N-metiltransferase - precisa do cortisol como cofator para poder agir, por isso só um ambiente rico em cortisol como a suprarrenal pode levar à produção de adrenalina).

- **Condições hereditárias associadas: neoplasisas endócrinas múltiplas (NEM2A e 2B); síndrome de von-Hippel-Lindau; neurofibromatose tipo 1 (doença de Recklinghausen); eclerose tuberosa; sndrome de Carney; síndrome do paraganglioma e do feocromocitoma familiares (mutação no genes SDHC e SDHD).**

- **Clínica:** 2 formas de apresentação

→**Paroxismos: CRISE ADRENÉRGICA → HAS, CEFALEIA, SUDORESE, PALPITAÇÃO.**

→ **Achados crônicos:** ansiedade, sensação de morte iminente, mãos frias, insuficiência cardíaca, constipação, sudorese intensa, dispneia, fadiga, febre, dor torácica e epigastralgia, retinopatia, cefaleia, hipertensão, náuseas, vômitos, hipotensão ortostática, hematúria indolor (paraganglioma vesical), palidez, palpitação, tremor e perda ponderal.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Pacientes com feocromocitoma podem apresentar **hiperglicemia** devido o efeito adrenérgico inibidor da liberação de insulina. A **hipertensão** é sustendada em 50% dos casos e paroxística em 30%. No restante, a pressão é normal. Inclusive, apesar do feocromocitoma ser uma causa de hipertensão arterial secundária, como estes pacientes são bastante hipovolêmicos (constrição de todo sistema vascular), frequentemente fazem hipotensão postural e podem evoluir para o choque, que só responde bem à reposição volêmica vigorosa.

Além das catecolaminas, o tumor pode secretar produtos biologicamente ativos: dopamina, neuropeptídeos, encefalinas, VIP, eritropoetina, renina, ACTH, PTHrp e interleucina-6, o que pode modificar o quadro clínico de maneira siginificativa. Assim, quadros como síndrome de Cushing, febre, policitemia, hipotensão postural, hipercalcemia e diarreia aquosa podem ser encontrados.

- **Diagnóstico**

- **METANEFRINAS E CATECOLAMINAS: 1) METANEFRINAS FRACIONADAS NO PLASMA (↑SENSÍVEL = TRIAGEM); 2) METANEFRINAS/CATECOLAMINAS FRACIONADAS NA URINA DE 24H (↑ESPECÍFICO = CONFIRMAÇÃO).** O primeiro passo é provar que as catecolaminas (norepinefrna, epinefrina e dopamina) e seus metabólitos (metanefrinas e normetanefrina) estão em gande quantidade no organismo. O problema é que as catecolaminas são hormônios metabolizados muito rapidamente, cuja secreção depende de estímulos, então não é possível confar em suas dosagens. Então se dosa na urina do paciente (24h) as metanefrinas (metabólito da catecolamina/meia-vida mais longa/mais sensível) e catecolaminas urinárias. Também pe possível medir catecolaminas e metanefrinas "totais" ou "fracionadas", sendo as últimas mais sensíveis, pois são especificados valores para cada substância individualmente. As catecolaminas fracionadas sofrem flutuações expressivas em seus níveis séricos, dada a secreção errática pelo tumor. Por outro lado, existe um "vazamento contínuo" de metanefrinas pelas células do feocromocitoma, que faz com que seus níveis séricos sejam mais estáveis, e portanto, mais sensíveis para o diagnótico. Tradicionalmente, o teste de triagem mais utilizado é a dosagem de metanefrinas fracionadas e catecolaminas na urina de 24 horas (S = 98% e E = 98%). Contudo, já foi demonstrado que a dosagem de metanferinas fracionadas plasmáticas é mais sensível (quase 100%) e, portanto, uma boa opção em um momento inicial. Valores normais de metanefrinas plasmáticas excluem o diagnósitco de feocromoticoma. Além disso, outra vantagem seria a maior conveniência na coleta. O grande problema da dosagem plasmática é que a especificade é mais baixa (85). Ou seja, NÃO EXISTE TESTE PERFEITO.

- **CROMOGRAMINAS E ENOLASE NEURÔNIO-ESPECÍFICA:** em cerca de 90% dos feocromocitomas espera-se também níveis aumentados de **Cromogranina A (CgA)** no sangue, havendo correlação entre a magnitude desse aumento e a carga tumoral (logo, **valores muito altos sugerem doença metastática**). A **enolase neurônio específica (NSE)** é outro marcador que pode aumentar no feocromocitoma, sendo associada a uma chance maior de malignidade.

- **EXAMES DE IMAGEM: TC/RNM DE ABDOME. SE NORMAIS / LESÕES > 10 CM / PARAGANGLIOMA → CINTILOGRAFIA COM META-IODO-BENZIL-GUANIDINA (+ SENSÍVEL).** Será que é feocromocitoma mesmo? Em 10% dos casos é um paraganglioma.. então é preciso localizar o tumor através de TC ou RNM de adome e confirmar que esse tumor cromafim está na medula suprarrenal. Se estiver, confirma o diagnóstico. Se não achar (alguns tumores são muito pequenos), o método mais sensível para encontrar esses 'escondidos' é a cintilografia com MIBG (matéria-prima necessária para a produção de catecolamina). Onde estiver o tumor, esse exame vai mostrar. Então se os exames de imagem forem normais, ou mostrarem lesão > 10 cm ou identiicarem um paraganglioma, está indicada a cintilografia com metaiodobenzilguanidina (123I-MIBG), que apresenta senbilidade de 80% e especificada de 99%. As lesões >10 cm têm maior risco de malignidade e a identificação de um paraganglioma indica possibilidade de tumor em outros paragânglios. Outras opções de exames de imagem seriam a cintilografia com 111-In octreotide (octreoscan) e o PET-SCAN realizado com 18F-DOPA, 68Ga-DOTATATE ou 18F-fluorodeoxiglicose.

- **Tratamento**: **CIRURGIA!** Depois que localizou o tumor com TC/RNM ou cintilo, vamos tratar! O tratamento é cirúrgico! A taxa de sobrevida excelente (98-100%).

***Antes da cirurgia → PREPARO COM ALFA-BLOQUEADOR E DEPOIS BETA-BLOQUEADOR (FENOXIBENZAMINA 10MG VO A CADA 8-12HORAS, COM INCREMENTOS DE 10MG ATÉ A DOSE DE 60-90MG/DIA).** Se uma pessoa normal já tem sintomas adrenérgicos antes de uma cirurgia, imagina o paciente com feocromocitoma, que é um vulcão de catecolaminas. A pressão e a FC ficam lá em cima, pode ter arritmia.. Então é fundamental que antes de submeter esse paciente a um estresse cirúrgico seja feito um preparo. E existe uma ordem para esse preparo: primeiro alfa-bloqueia, depois beta-bloqueia! Isso porque nos vasos existem receptores alfa e beta - o receptor alfa fecha o vaso e o beta abre. Então se fizer um beta-bloqueio primeiro, ele vai fechar quem estimula a abrir (então a partir de agora o vaso não abre mais). Em contrapartida, a catecolamina vai agir lá no alfa, que vai fechar o vaso. O vaso vai ficar que nem um fio de cabelo. Se a pessoa for coronariopata, ela infarta. Por isso que bloqueia o alfa primeiro, assim o vaso não fecha e a catecolamina vai agir no beta, abrindo o vaso, mas também freando o coração. Assim o paciente consegue ir para a cirurgia sem hipertensão e sem arritmia. Neste período em uso de fenoxibenzamina (bloqueador alfa não seletivo) a ingesta de sódio deve ser liberada para restaurar o volume depletado. Outros agentes que podem ser utilizados: prazosin (bloqueador alfa-1); bloqueadoes do canal de cálcio e metirosina (inibidor da tirosina hidroxilase).

***Controle pós-operatório:** pode haver tanto hipo quanto hipotensão. A **hipotensão** é devido hipovolemia e responde à infusão de solução salina. A **hipertensão** pode ocorrer devido catecolaminas ainda circulantes; tumor residual ou dano renal prévio. Catecolaminas urinárias elevadas 2 semanas após retirada do tumor → tumor residual ou metástase (locis mais comuns: fígado, linfonodos, osso).

***Seguimento:** dosagem anual de catecolaminas e metanefrinas urináras ou metanefrinas fracionadas no plasma.

- **OBS: FEOCROMOTICOMA MALIGNO** (10%): presença de metástase à distância (sítios mais comuns: **pulmão, osso, fígado**). Sobrevida de cinco anos de 30-60%. Quimioterapia, terapia com alvo molecular e radioterapia possuem valor limitado no tratamento. Terapia com 123I-MIBG é opção.

INCIDENTALOMA

- **Conceito: NÓDULOS OU MASSAS SUPRARRENAIS (≥ 1cm) DURANTE EXAME RADIOLÓGICO DE ROTINA**, sem que a investigação de uma doença da glândula fosse a indicação do exame. A principal causa é o **ADENOMA DA SUPRARRENAL**, na maioria das vezes não funcionante. Contudo, é importante que sejam afastadas outras condições fundamentais, a exemplo do carcinoma adrenocortical, feocromocitoma e implantes metastáticos.

- **Principais causas de massa adrenal unilateral**

→ **Benignas**: adenoma ardrenocortical não funcionante (60-85%); produtor de cortisol (5-10%) produtor de aldosterona (2-%); feocromoticoma (5-10%); mielolipoma (1%); ganglioneuroma (0,q%); hemangioma (<0,1%); cisto (<1%)

→ **Indeterminada**: oncocitoma (<1%)

→**Malignas**: carcninoma adrenocortical (2-5%); feocromocitoma maligno (<1%); neuroblastoma (<0,1%); linfomas (<1%); metástases (15% - principais: pulmão, mama)

Ou seja, a questão central na abordagem do incidentaloma é **definir a necessidade de prosseguir a investigação** a procura de lesões mais graves (funcionantes e malignas).

1) **EXCLUIR METÁSTASE NA GLÂNDULA: BIÓPSIA POR AGULHA FINA GUIADA POR TC (SE HISTÓRIA CLÍNICA MALIGNIDADE). NÃO REALIZAR**: suspeita de **feocromocitoma** (risco de crise adrenérgica) ou **carcinoma adrenocortical (risco de disseminação).**

2) **EXCLUIR FEOCROMOCITOMA E SÍNDROME DE CUSHING: METANEFRINAS E CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS + TESTE DE SUPRESSÃO COM DEXAMETASONA.** Outras sindromes suprarrenais também devem ser excluídas se clínica sugestiva (has - hiperaldo ; virilizaçã o – hiperandrogenismo)

3) **EXCLUIR CARCINOMA: RESSECÇÃO CIRÚRGICA** (SE CARACTERISTICAS RADIOLÓGICAS SUGESTIVAS: **LESÕES > 4-6CM, HETEROGÊNEAS; MARGENS IRREGULARES; CALCIFICAÇÃO VSÍSVEL, COEFICIENTE DE ATENUAÇÃO > 20HU; DESAPARECIMENTO TARDIO DO CONTRASTE (DELAYED WASHOUT).**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2. HIPÓFISE/HIPOTÁLAMO

Adenohipófise

GH (hormônio do crescimento) – crescimento e estatura;
Prolactina – lactação;
TSH (tireotorofina) – tireoide;
ACTH (corticotrofina) – suprarrenal;
LH (hormônio luteinizante) – gônadas;
FSH (folículo estimulante) – gônadas.

Hipotálamo

GHRH – hormônio liberador de GH;
TRH – hormônio liberador de tireotrofina;
CRH – hormônio liberador de corticotrofina;
GnRH – hormônio liberador de gonadotrofinas (LH e FSH).

A prolactina não tem um fator próprio para a sua liberação, embora seja estimulada pelo TRH. No entanto, o grande estímulo do hipótalamo sobre a prolactina é **inibitório,** a partir da produção de **dopamina,** também liberada na circulação porta-hipofisária.

A **neurohipófise**, na verdade, não contém células, sendo um grande armazenador de hormônios produzidos no hipotálamo e que chegam a hipófise através de seus axônios que também percorrem o interior do infundíbulo hipofisário. São eles: **ADH e OCITOCINA.**

No **hipotálamo** encontramos também neurônios do centro da saciedade, e a lesão de launs setores hipotalâmicos pode levar à obesidade hipotalâmica devido hiperfagia patológica. Assim, com base na porção acometida do sistema hipotálamo-hipófie, teremos hipo ou hiperprodução de determinados hormônios, sendo o **hipopitutarismo,** a **hiperprolactinemia** e a **acromegalia** as principais síndromes endócrinas resultantes.

HIPOPITUITARISMO

- **Conceitos:** síndrome de **insuficiência parcial** ou **completa** de **um ou mais produtos da hipófise anterior**. Embora comumente seja empregado o termo pan-hipopituitarsmo, a hipofunção pituitária costuma ser seletiva e não de totda a glândula em si, variando de acordo com o tipo celular mais envolvido. **A orde de acometimento mais comum é GH > FSH > LH > TSH > ACTH > PRL.**

O hipopituitarismo pode ter origem no hipotálamo ou hipófise, por uma causa genética ou adquirida. As principai cuasas são o tumores hipofisários e a síndrome resultante do tratamento tumoral (76%), seguida pelos tumores extrapituitários, como o craniofaringioma (13%).

- **Causas**

→ **Hipofisárias:** lesões com efeito de massa (adenoma não funcionante; cisto; metástase); cirurgia; irradiação; doenças infiltrativas (hemocromatose, sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, hipofisite linfocítica); infarto hipofisário (síndrome de Sheehan); apoplexia pituitária (hemorragia aguda); doenças genéticas; sela túrcica vazia (primária ou secundária); anemia falciforme; infecções (tuberculose, pneumocistose, aspergilose, histoplasmose, toxoplasmose); traumas.

→ **Hipotalâmicas:** traumas; lesões com efeito de massa (craniofaringiomas, hmartoma, adenoma hipofisário com expansão suprasselar, metástases); irrdiação; doenças infiltrativas (sarcoidose, histiose X); infecções (meningite tuberculosa); embriopatias congênitas, sindromes citogenéticas (prader-will, Kallman, Laurence-Moon-Bardet-Biedl).

> **SÍNDROME DE PRADER-WILLI:** é um distúrbio citogenético associado a microdeleções no cromossomo 15. Clinicamente, manifesta-se com hipotonia muscular nos primeiros meses de vida, evoluindo com obesidade hipotalâmica (por hiperfagia), baixa estatura, hipogonadismo hipogonadotrófico (criptoquidismo, microfalo), alterações craniofaciais (dolicocefalia, diâmetro bifrontal estreito, "olhos de amêndoa"), mãos e pés pequenos, retardo mental, alterações comportamentais. Predominam as deficiências de GnRH e de GH.

> **SÍNDROME DE BARDET-BIEDL:** também chamada de síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, é uma doença genética muito rara, autossômica recessiva, que leva aos seguintes achados: obesidade hipotalâmica, retinite pigmentosa, polidactilia e malformações renais.

>**SÍNDROME DE KALLMAN:** distúrbio genético ligado ao X, caracterizado por anosmia ou hiposmia, asociado ao hipogonadismo hipogonadotrófico. O problema está na ausência de uma proteína facilitadora da migração embriológica dos neurônios produtores de GnRH para o hipotálamo e dos neurÔnios do bulbo olfatório. A síndrome é bem mais comum no sexo masculino (10:1), levando ao déficit da androgenização puberal, formando-se um indivíduo com hábito eunuco - alta estatura e envergadura, imberbe, pênis pequeno (ou microfalo), testículos pré-puberais e voz fina.

- **Adenomas hipofisários**: neoplasias **bem diferenciadas** originára da **adeno-hipófise**. Constituídas de células poligonais, monomórficas, com núcles uniformes ou pleomórficos e citoplasma de coloração acidófila, basófila ou cromófoba (coloração neutra), dependendo do tipo de célula que originou o tumor. Podem ser classificados em **microadenomas** (< 10mm) ou **macroadenomas** (> 10 mm) e em **funcionantes** (3⁄4 dos casos) ou **não funcionantes** (1⁄4 dos casos - secretam hormônios e apresentam-se clinicamente com a síndrome caracterísitica do excesso desse hormônio). No caso do hipopituitarismo, o tumor intrasselar pode comprimir a glândula funcionante, levando à redução progressiva da secreção dos seus hormônios, ou pode se etender para o hipotálamo.

- **Craniofaringioma**: mais comum em **crianças** (3º tumor do SNC mais frequente nesta faixa etária- perde apenas para gliomas e medulobastomas). Derivados do epitélio de remanescentes da bolsa de Rathke. Manifestam com **sinais de lesão expansiva do SNC** (cefaleia, vômitos, distúrbios visuais), **poliúria pelo diabetes insipidus** (20% dos casos) e **pan-hipopituitarismo** (50-75% dos casos). A **hiperprolactinemia** é comum (25-50% dos casos), devido à perda do tonus dopaminérgico inibitório sobre os lactotrofos hipofisários. A caracterísitica mais marcante deste tumor é a sua enorme tendência à **calcificação** (visualizadas em 80% das TC ou RM).

- **Síndrome da sela túrcica vazia**: defeito no diafragma da sela túrcica permitindo a herniação da membrana aracnoide para a fossa hipofisária, mais comum em **mulheres.** Nos casos de longa duração, há **aumento da sela túrcica** (transmissão persistente da pressão intracraniana). A hipófise fica achatada no assoalho da sela e o **pedículo hipofisário fica estirado** (**hiperprolactinemia** em 15% dos casos). Também pode ser scundária a **cirurgia, radioterapia ou infarto hipofisário**

- **Síndrome de Sheehan ou Necrose hipofisária periparto:** causa de pan-hipoptuitarismo **puerperal.** Complicações obétricas no periparto → à **hemorragia uterina + hipovolemia** → isquemia → infarto > **75% da adeno-hipófise**. Manifestações: **ausência de lactação, amenorreia persistente, hipotireoidismo, hipoadrenalismo (instlação progressiva).**

- **Apoplexia hipofisária:** hemorragia da hipófise que evolui para **necrose**, levando ao **pan-hipopituitarismo súbito**. Clínica: **cefaleia intensa + náuseas + vômitos,** evoluindo para **RNC, choque refratário** e **hiponatremia grave**. Pode haver sinais de compressão de estruturas peri-hipofisárias (quiasma, pares cranianos). Geralmente ocorre por **sangramento de tumor** hipofisário (macroadenoma). Pode ser **espontânea** (50%dos casos), mas tem sido associada a diversos fatores – **TCE, HAS, DM, radioterapia, cirurgias, distúrbios da coagulação**, etc.

- **Clínica:** os achados clínicos no hipopituitarismo correspondem ao déficit hormonal principal.

→**Deficiência de GH** (mais comum): **baixa estatura** (nanismo hipofisário), crescimento < 3cm⁄ano, com lipólise reduzida. Nos adultos pode gerar fadiga, labilidade emocional, mal-estar, aumento de adiposidade central e diminuição de massa magra, com aumento do risco cardiovascular, do LDL e marcadores inflamatórios.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→**Deficiência de gonadotrofinas:**

- Mulheres: **disfunção ovariana, infertilidade, ↓estradiol, oligo/ amenorreia, ressecamento vaginal, fadiga, flushes**
- Homens: **disfunção testiular, infertilidade, ↓testosterona, ↓libido**
- Crianças: **atraso puberal**

→ **Outras: hipotireoidismo, hipoadrenalismo** (sem hiperpigmentação cutânea – pois não há hiperestímulo do ATCH - e sem hipercalemia – sem hipoaldosteronismo).

→ **Deficiência da prolactina:** rara, só ocorre quando há destruição hipofisária grave, levando a agalactia.

- **Obs:** o hipotálamo e a hipófise apresentam relações anatômicas importantes: o quiasma óptico faz relação anterior com o hipotálamo e lateralmente à sela túrcca estão os seios cavernosos, o sifão carotídeo e os III, IV, ramos oftámico e maxilar do V e VI pares craninaos. Por isso, nos casos de hipopituitarismo associado a lesões com efeito de massa, manifestações como cefaleia e alerações visuais podem acontecer. O início súbito de ceflaeia, nauseas, vomitos e RNC indica apoplexia. O quiasma conduz as fibras provenientes dos dois campos temporais da visão, e a compressão desta estrutura leva à **hemianopsia bitemporal** (perda da visão lateral). Outras manifestações epxansivas seriam: **oftalmoplegia com estrabismo, perda do reflexo fotomotor e consensual e perda do reflexo corneopalpebral**.

- Diagnóstico

1. DOSAGEM DOS HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS E DAS GLÂNDULAS-ALVO: IGF-1, testosterona, estradiol, DHEA-S, T4 livre. Se inconclusivos→

2. TESTES DINÂMICOS HIPOFISÁROS (principal: teste combinado – infusão de insulna + GnRH + TRH + dosagem de GH,LH, FSH, TSH E PRL em 0-15-30-45-60-90 minutos.

3. RM: método de imagem de escolha. A TC pode ser alternativa, mas perde na capacidade de definir calficiações.

- Tratamento:

1. **Tratar a causa básica** (ex: ressecção cirurgica de macrodenoma)
2. **Correção dos déficits hormonais** (insuficiência suprarrenal, hipotireoidsmo e hipogonadismo).

- **Prednisona** 5mg pela manhã +2,5 mg à noite; **hidrocortisona** 15-25 mg⁄dia
- **Levotiroxina:** 1 – 1,5 µg⁄kg⁄ dia
- **GH:** crianças – 0,1 UI⁄kg⁄dia SC. Adultos* – 0,15 – 0,30 mg⁄dia SC

*Reposição de GH em adultos: **controversa** (melhora de massa muscular e bem-estar, porém há possiveis efeitos deletérios metabólicos e neoplásicos a longo prazo).

- **Hormonos sexuais**:

→Mulheres: **Estrogênios conjugados** (0,6 – 1,25 mg⁄dia VO)
Etinilestradiol (10 – 20 mcg⁄dia VO)
Acetato de medroxiprogesterona (5-10 mg no dias 15-25 do ciclo)
Para ovular: **GnRH pulsátil** se deficiência hipotalâmica
FSH e LH se deficiência hipofisária

→ Hoemens: **Ésteres de testosterona** 250IM a cada 2-4 semanas
Undecanoato de testosterona 1g IM a cada 10-14 dias
Testosterona gel

HIPERPROLACTINEMIA

- Causas:

→ Fisiológicas: gravidez, lactação, atividade física, estresse, estímulo mamário, coito, estímulo torácico (trauma e queimadura), sono.

→ Não fisiológicas:

- Drogas (**haloperidol, clopromazina, metoclopramida,** alfametildopa, antagonistas H2, antidepressivos triciclicos, inibidores da recaptação de serotonina, opioides, verapamil, atenolol, morfina, cocaina, estrogênios).
- Adenoma hipofisário (**prolactinoma**); craniofaringioma; sela túrcica vazia; tumores metastáticos;
- **Hipotireoidismo**; doença renal crônica, cirrose; macroplactinemia; ovário policítico, epilepsias; anorexia nervosa.

Prolactinoma

- Conceitos: TIPO HISTOLÓGICO MAIS COMUM DE ADENOMA HIPOFISÁRIO, sendo composto por células basófilas ou cromófobas hipersecretoras de prolactina. É um tumor de **crescimento muito lento** e pode permanecer estável por longos anos ou até mesmo regredir. Pode ser um **MICROADENOMA (< 10MM)**, tipo mais comum, ou um **MACROADENOMA (> 10MM).** É **MAIS COMUM NO SEXO FEMININO** (20:1), manifesta-se geralmente na faixa etária entre **20-40 ANOS**. O macroadenoma, por sua vez, não tem preferência por sexo (de acordo com algumas estatísticas é mais comum em homens).

- Clínica:

→**MULHERES**: amenorreia, galactorreia, presente em até 80% dos casos, infertilidade, dispareunia e perda da libido.

→**HOMENS**: impotência, perda da libido, infertilidade.

→ **EFEITO DE MASSA** no SNC, podem surgir cefaleia e defeitos visuais (hemianopsia bitemporal). Se a hiperprolactinemia for **CRÔNICA**, manifestações de hipogonadismo podem ocorrer, tais como osteopenia, redução da massa muscular e diminuição do crescimento da barba.

- Diagnóstico: CLÍNICA + DOSAGEM DE NÍVEIS SÉRICOS DE PROLACTINA + EXCLUSÃO DE OUTRAS CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA + EXAMES DE IMAGEM (RNM OU TC). Muitos pacientes têm o diagnóstico revelado na investigação de esterilidade. **Níveis de prolactina superiores a 150-200 (o normal é até 5-20) são muito indicativos de prolactinoma**. Os níveis de prolactina **se correlacionam positivamente com o tamanho do tumor.**

ATENÇÃO!

> **EFEITO GANCHO**: macroprolactinomas volumosos podem cursar com níveis baixos de prolactina em ensaio imunométrico. A explicação para tal achado reside no fato dos níveis séricos elevados de prolactina saturarem os anticorpos de captura e revelação do método. Para driblar esse efeito, realiza-se uma **diluição prévia** do soro (dosagem de prolactina diluída com soro 1:100).

> **MACROPROLACTINEMIA**: ocorre pela **ligação da IgG com a prolactina**, que altera suas propriedades funcionais. O paciente, então, apresenta hiperprolactinemia, mas não apresenta sinais clínicos. A importância dessa situação é que a macroprolactinemia pode ser detectada em pacientes com incidentalomas hipofisários, o que pode levar a um diagnóstico errôneo de prolactinoma. A macroprolactinemia pode ser pesquisada por métodos específicos (pesquisa de macroprolactina em gel de polietilenoglicol ou cromatografia líquida).

- Tratamento: PACIENTES SINTOMÁTICOS E MACROADENOMAS.

✓ **AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS**: atuam sobre os receptores D2 da dopamina nas células lactotróficas, inibindo a síntese de prolactina e o crescimento do tumor. A normalização dos níveis de prolactina ocorre em 80-90% dos pacientes. São mantidas por longo prazo (1-2 anos).

- **CABERGOLINA** 0,5-1,0mg 2-3x por semana.: droga de escolha (**maior eficácia**, melhor perfil de efeitos colaterais e posologia mais adequada).
- **BROMOCRIPTINA**: possui como principais efeitos colaterais náuseas, cefaleia, tontura e fadiga. Intolerância à medicação, especialmente pelos efeitos colaterais gastrointestinais, pode ocorrer em até 15% dos casos. É a **DROGA DE ESCOLHA NA GRAVIDEZ**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

✓ **CIRURGIA: RESSECÇÃO TRANSESFENOIDAL – SE FALHA NO TRATAMENTO CLÍNICO OU SE MACROPROLACTINOMAS COM COMPLICAÇÕES** (apoplexia com efeitos compressivos e risco de herniação) e com **crescimento tumoral**. O sucesso terapêutico ocorre na maioria dos pacientes. Naqueles em que **não há melhora** (ausência de normalização dos níveis de prolactina e/ou redução tumoral após 3 meses de tratamento com doses ótimas das medicações), a cirurgia deve ser considerada. Entretanto, caso a medicação utilizada estivesse sendo a bromocriptina, pode-se tentar a troca pela cabergolina antes da cirurgia.

✓ **RADIOTERAPIA CONVENCIONAL**: **TUMORES GRANDES RESISTENTES AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**, e em que a cirurgia não obteve bons resultados.

ACROMEGALIA

- Conceitos:

- **10-15% de todos os adenomas hipofisários**
- **Crianças**: '**gigantismo**' (crescimento linear desproporcional ao alvo genético)
- **Adultos**: '**acromegalia**' (placas epifisárias já estão fechadas)
- **Igual frequência em homens e mulheres**, em **qualquer idade**, porém mais comum entre **40-60 anos**. Aqui, o adenoma COSTUMA SER UM **MACROADENOMA (> 10mm).** Portanto, além da síndrome da acromegalia, o paciente pode ter **sinais e sintomas decorrentes de fenômenos expansivos** (ex: cefaleia e hemianopsia bitemporal).

- Clínica e Prognóstico

✓ **Alterações estéticas de aparecimento forma lento e insidioso**

✓ **Aumento em 2-3x de complicações cardiovasculares e neoplásicas**. HAS, DM, hiperglicemia crônica, HVE, ICC e apneia do sono podem estar associados.

✓ ↑ **risco de pólipos adenomatosos no cólon e CA colorretal** (indicada triagem com colonoscopia em homens com mais de 50 anos). A presença de acrocórdons (lesões cutâneas) pode ser indicativa das lesões colônicas.

- Diagnóstico: CLÍNICA → GH; IGF-1 → TOTG → TC/RNM → GHRH. O principal exame de triagem é o IGF-1 sérico, uma vez que a secreção de GH é pulsátil, e portanto, menos confiável. Concentração normal de IGF-1 é fortemente sugestivo de que não ser acromegalia. Se IGF-1 elevado, está indicado o teste de supressão com glicose (exame confirmatório da hipersecreção de GH). Um GH menor que 0,4 e um IGF-1 normal EXCLUEM o diagnóstico. Os demais pacientes devem ser submetidos ao TOTG – este teste se baseia no fato da produção de GH ser fisiologicamente suprimida pelo aumento dos níveis séricos de glicose. Após a carga de 75g de glicose, determina-se o nível sérico de GH a cada 30 minutos por 2 horas. Na acromegalia, esta carga de glicose é incapaz de reduzir os níveis séricos do hormônio para < 1 ng/ml e, eventualmente, há uma elevação paradoxal do hormônio. A segunda parte da investigação é o exame de imagem: TC/RNM de sela túrcica. Caso não se encontre nenhuma alteração, está indicada a dosagem de GHRH – níveis elevados indicam a secreção deste hormônio por um tumor ectópico.

(*) IMPORTANTE: em 20-25% dos casos, a síndrome resulta de um **adenoma misto**, secretor de GH e prolactina. Ou seja, frente a um caso confirmado de acromegalia, a prolactina também deve ser dosada.

- Tratamento:

→ **CIRURGIA TRANSESFENOIDAL: tratamento de escolha.** Está indicada nos microadenomas e nos macroadenomas com alta probabilidade de cura cirúrgica (intersselares). A chance de cura oscila em torno de 90% nos microadenomas e menos de 50% nos macro. O tratamento é considerado efetivo quando **normaliza os níveis de IGF-1 e GH**, que deve ser < 1ng/ml durante o TOTG. O **controle pós-operatório** deve ser feito com dosagens seriadas de GH (1 mês após) e IGF-1 (3 meses após). O **hipopituitarismo** se desenvolve em 15% dos casos e a taxa de recorrência é de 10%. Um exame da sela túrcica deve ser solicitado 3 meses após a cirurgia.

→ **TRATAMENTO MEDICAMENTOSO:** indicado nos casos de **macroadenomas com expansão extrasselar**, onde as taxas de cura pela cirurgia são baixas. São opções:

- **ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA**: **OCTREOTIDE** e **LANREOTIDE** - TRATAMENTO DE ESCOLHA PARA A MAIORIA DOS PACIENTES. Os receptores SSTR 2 e 5 são os mais prevalentes nos adenomas secretores de GH. O sucesso terapêutico é obtido em 55-60% dos pacientes, com normalização de GH e IGF-1 e redução tumoral. Os efeitos colaterais mais comuns são os gastrointestinais. Este grupo de medicações também pode ser utilizado **no pré-operatório** com objetivo de reduzir a morbidade e melhorar as condições clínicas do paciente.

- **AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS**: **CABERGOLINA > BROMOCRIPTINA.** O tratamento com estas drogas apresenta resultados inferiores aos obtidos pelos análogos da somatostatina, devendo ser usadas preferencialmente nos pacientes com **adenomas cosecretores de GH e prolactina**. A cabergolina também pode ser **associada aos análogos da somatostatina** nos casos parcialmente resistentes ao tratamento isolado com análogos.

- **ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DO GH**: **PEVGISOMANT.** Representa uma nova estratégia terapêutica. Deve ser indicado em pacientes com **resistência ou intolerância aos análogos da somatostatina**. A normalização do IGF-1 é conseguida em 90% dos casos, mas **não há efeitos sobre a redução da massa tumoral, que pode até aumentar**. O tratamento deve ser acompanhado da dosagem apenas de IGF-1 + métodos de imagem. Os efeitos colaterais mais comuns são reação local (a administração é subcutânea) e elevação das transaminases, que também devem ser monitoradas (6/6 meses). Injeção diária e custo elevado são limitações.

→ **RADIOTERAPIA**: reservada para os casos que não apresentam indicação cirúrgica e não responderam ao tratamento medicamentoso.

- **RADIOTERAPIA CONVENCIONAL**: maior período para obtenção de resultados, maior risco de hipopituitarismo e disfunção cognitiva, possível lesão de nervo óptico, isquemia cerebral e carcinogênese cerebral secundária.

- **RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA**: permite administração de uma dose elevada de radiação ionizante, com **alta precisão**, restrita a uma **pequena região** e com **mínimo efeito nocivo ao tecido circunjacente**. Risco de complicações menor.

RESUMINDO

PROLACTINOMAS

- TUMORES HIPOFISÁRIOS MAIS FREQUENTES
- DIAGNÓSTICO: SINTOMAS + HIPERPROLACTINEMIA + RNM
- OUTRAS CAUSAS DE HIPERPROLACTINEMIA DEVEM SER AFASTADAS
- O TRATAMENTO INCIIAL É FEITO COM ADONISTAS DOPAMINÉRGICOS

ACROMEGALIA

- CURSA COM ↑ RISCO CARDIOVASCULAR E DE CA COLORRETAL
- ESTÁ MAIS ASSOCIADA COM MACRO-ADENOMAS
- DIAGNÓSTICO: ↑IGF-1 + GH DURANTE TOTG > 1,0NG/ML +
- TRATAMENTO INICIAL: CIRURGIA TRANSESFENOIDAL
- TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA OS NÃO CANDIDATOS À CIRURGIA (ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA SÃO AS DROGAS DE ESCOLHA)

DISTÚRBIOS DO ADH

1. SIADH (SÍNDROME DA SECREÇÃO INAPROPRIADA DO ADH) OU SIAD (SÍNDROME DA ANTIDIURESE INAPROPRADA). Alguma droga ou condição de base permite a secreção excessiva e desregulada de ADH (independentemente da volemia e osmolaridade), resultanto em reteção de água livre swguida de hiponatremia hipotônica com normovolemia. Nem sempre a liberação deste hormônio é excessiva, podendo estar relacionada À falha na supressão ou mutação nos receptores V2 do ADH.

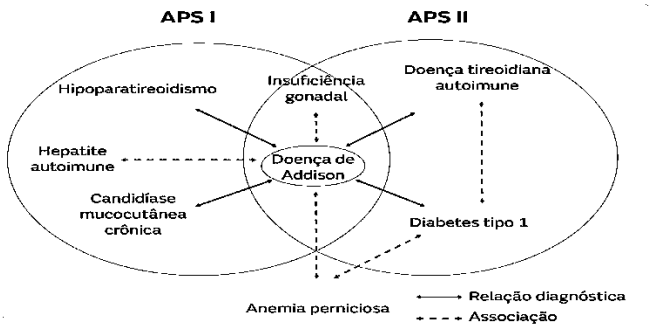
2. DIABETES INSIPDUS (DEFICIÊNCIA ABSOLUTA OU RELATIVA DE ADH). Pode ser classificada como central (síntese prejudicada) ou nefrogênico (resistência tubular). Não havendo atuação do ADH, ocorre grande perda de água livre pelos rins. A princípio, se for compensada pela ingestão de água, nenhum distúrbio se desenvolve. No entanto, se o paciente não inerir água adequadamente, ocorrem as manifestações clínicas e aboratoriais características – poliúria, polidipsia, hipernatremia.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3. SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOIMUNES

	APS-I	APS-2	IPEX
Prevalência	Rara	Comum	Muito rara
Início	Infância	Infância até idade a	Período neonatal
Genética	AIRE (cromossomo 21)	Poligênica	FOXP3
Padrão de herança	Recessivo		Ligado ao X
HLA	Diabetes – risco aumentado com HLA-DQ6	HLA-DQ2 e DQ8 HLA-DRB1*0404	Sem associação
Imunodeficiência	Anesplenismo, suscetibilidade à candidíase	Nenhuma	Perda de células T regulatórias
Associação com DM	Sim (18%)	Sim (20%)	Sim (maioria)
Fenótipo comum	Candidíase, hipoparatireoidismo, doença de Addison	Doença de Addison, DM1, tireoidite	Diabetes neonatal, malabsorção

Modificado de Eisenbarth e Gottlieb, 2004 (2).



SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE TIPO 1

- **Conceitos:** condição **RARA** (< 500 casos na literatura) apresentando-se na sua forma clássica como **uma doença autossômica recessiva** relacionada a mutações no **GENE AIRE** (gene regulador autoimune), localizado no cromossomo 21.

- **Clínica: (1) CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA (QUASE 100%) + (2) HIPOPARATIREOIDISMO (85%) + (3) INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL PRIMÁRIA (>80%).** Se desenvolve **LOGO CEDO NA INFÂNCIA** e a **candidíase costuma ser a primeira manifestação** (é mais comum em boca e unhas) e possui **risco de se transformar em carcinoma.** Ao longo do tempo, vários órgãos podem ser acometidos.

→ Demais manifestações endócrinas: **HIPOGONADISMO; DOENÇA DE GRAVES ou TIREOIDITE AUTOIMUNE; DIABETES TIPO 1.**

→ Manifestações não endócrinas: **HEPATITE CRÔNICA ATIVA; ANEMIA PERNICIOSA; ASPLENISMO; DISPLASIA ECTODÉRMICA/ALOPÉCIA; SÍNDROMES DISABSORTIVAS. DEFICIÊNCIA DE IGA.**

- **Diagnóstico:** normalmente é feito quando há **2 das 3 principais condições da síndrome.** Irmãos de pacientes devem ter a suspeita levantada mesmo na presença de apenas um distúrbio com a análise do gene AIRE. Os autoanticorpos **ANTI-INTERFERON-ALFA e ANTI-INTERFERON-GAMA** se elevam independentemente do tipo de mutação e são capazes de identificar cerca de 100% dos casos de APS tipo 1, não sendo encontrados em outras doenças autoimunes.

- **Tratamento: abordagem específica de cada componente da síndrome com a reposição hormonal necessária.** Casos graves podem necesstar de terapia sistêmica imunomodulatória.

*Reposição de levotiroxina: atentar para o surgmento de um quadro de crise addisonana até então mascarado. Então **todo paciente com hipotireoidismo + suspeita de APS tipo 1 deve ser rastrado para doença da suprarrenal**, para que a reposição de corticoide inicie antes do hormônio tireoidiano.

*Uso de cotoconazol: tamém pode deflagrar quadros de insuficiência suprarrenal subclínicos. Nesses casos a erradicação da candidíase se torna muito difícil.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE TIPO 2

- **Conceitos:** também conhecida como **SÍNDROME DE SCHMIDT**, trata-se de uma condição **MAIS COMUM** que a APS tipo 1, com prevalência de 1-2 casos a cada 100.000 pessoas, sendo mais comum nas mulheres. A síndrome mostra herança familiar multigeracional e os principais fatores genéticos associados estão localizados no cromossomo 6, relacionados ao **HLA-DR3, DR4, B8, DQ2, DQ8.**

- **Clínica**: **2 OU MAIS** DAS SEGUINTES CARACTERÍSITICAS -**(1) INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL PRIMÁRIA (50-70%) + (2) TIREOIDITE AUTOIMUNE OU DOENÇA DE GRAVES (15-69%) + (3) DM TIPO 1 (40-50%) +** HIPOGONADISMO PRIMÁRIO. Normalmente **SURGE NA IDADE ADULTA**, com pico de incidência entre 20-60 anos.

→ Outras condições autoimunes frequentemente associadas**: DOENÇA CELÍACA** (3-15%)**;MIASTENIA GRAVIS; VITILIGO; PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA; ALOPÉCIA; SEROSITE; ANEMIA PERNICIOSA**

- **Diagnóstico**: ainda existe controvérsia sobre quais testes solicitar para a pesquisa de APS tipo 2. Como autoanticorpos circulantes podem estar elevados anos antes do aparecimento de cada componente, para cada um deles teremos testes apropriados, como pesquisa de **anti-21-hidroxilase para Addison, anti-IA2, anti-GAD e anti-ZnT8 para DM1**, etc.

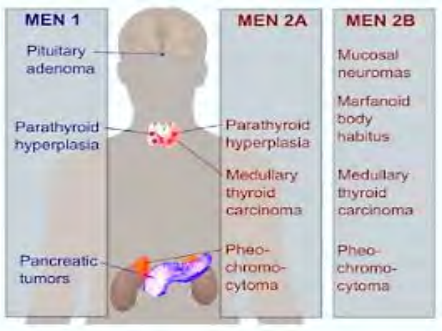
- **Tratamento:** com exceção da doença de Graves, o tratamento das demais condições é feito com reposição hormonal. Nos pacientes DM1 com hipoglicemia ou menor demanda de insulina, deve-se atentar para insuficiência suprarrenal mascarada. Hipocalcemia, se encontrada, deve lavar à suspeitda de disabsorção por doença celíaca. A imunoterapia vem sendo estudada.

RESUMINDO AS PRINCIPAIS DIFERENÇAS

APS TIPO I	APS TIPO II
SURGIMETO NA INFÂNCIA	APARECIMENTO TARDIO
IRMÃOS GERALMENTE ACOMETIDOS	MULTIGERACIONAL
DISTRIBUIÇÃO EQUIVALENTE ENTRE OS SEXOS	PRINCIPALMENTE EM MULHERES
MONOGÊNICA (GENE AIRE)	POLIGÊNICA HLA, MICA, PTNP22, CTLA4
ASPLENISMO	SEM IMUNODEFICIÊNCIA
CADIDÍASE MUCOCUTÂNEA	MIASTENIA GRAVIS, VITILIGO, PTI

4. NEOPLASIAS ENDÓCRINAS MÚLTIPLAS

Representam um grupo de tumores caracterzados pela predileção por duas ou mais glândulas endócrinas. Existem quatro formas conhecidas (NEM 1,2,3, e 4) e elas podem ser herdadas por mecanismo autossômico dominante ou ocorrer espontaneamente.



A diferenciação entre essas ormas nem sempre é simples, pois membros da famíia podem ter morrrido antes da apresentação dos sintomas.

O diagnóstico pode ser estabelecido por um dos tres critérios:

1) CARACTERÍSITICA CLÍNICA:dois ou mais tumoress associados em um indivíduo); 2) PADRÃO FAMILIAR (um dos tumores associados em um parciente de primeiro grau ou paciente com diagnóstico clínico da síndrome); 3) ANÁLISE GENÉTICA (uma mutação germinativa no gene associado em um indivíduo, que pode ter sintomas ou não).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

NEM 1

- Conceitos: também conhecida como **SÍNDROME DE WERMER**, é caracterizada por uma tríade de tumores: **(1) ADENOMA DE PARATIREOIDE (90%); (2) TUMORES ENDÓCRINOS DO PÂNCREAS (30-70%): GASTRINOMA; INSULINOMA; NÃO FUNCONANTES E PPOMA; GLUCAGONOMA; VIPOMA; (3) ADENOMA HIPOFISÁRIO (15-50%, PRINCIPALMENTE PROLACTIONOMA).** Além disso, **tumores do córtex da suprarrenal e feocromocitomas, tumores carcinoides, meningiomas, angiofibromas faciais, colagenomas e lipomas** também podem ocorrer. Afeta indivíduos de **todas as idades**, na maioria das vezes em torno dos **50 anos de idade.** O **hiperparatireoidismo primário**, entretanto, **manifestação mais comum,** pode mostrar apresentação em idade **mais precoce** que a habitual (20-25 anos). O tratamento é individualizado para cada uma das condições apresentadas.

 # TUMORES NEUROENDÓCRINOS (NET): tumores originários de **células neuroendócrinas** difusamente distribuídas pelo organismo (principalmente trato gastrointestinal) que, por uma **hipersecreção de seus produtos**, desenvolvem **síndromes clínicas características**. Outros tumores como feocromocitoma, paraganglioma e carcinoma medular da tireoide, embora não possuam a mesma origem na crista neuroectodérmica, costumam ser estudados no mesmo grupo devido algumas semelhanças.

Os **PET** (tumores de ilhotas pancreáticas) podem ser f**uncionais** ou **não funcionais** (quando sintomas são originários apenas por compressão, sem secreção hormonal) e podem ocorrer apenas no pâncreas ou em sítios extrapancreáticos. O mais comuns são o insulinoma e o gastrinoma. Com exceção do insulnoma, são tumores geralmente malignos, sendo a presença de **metástase hepática** o principal fator associado a mau prognóstico. Outros fatores de mau prognóstico são: metástase lnfonodal, profundidade da invasão, características histológicas (densidade de vasos, VEGF, expressão de CD0), elevação de fosfatase alcalina, achados de citometria de fluxo, sexo feminino, hiperexpressçao do oncogene h-ras ou p53, ausência de associação com NEM 1 e altovs niveis de marcadores tumorais (cromogramina A, gastrina).

INSULINOMA

- Conceitos: tumor caracterizado pela **produção excessiva de insulina,** mais comum em pacientes entre **40-50 anos**. Eles são **geralmente pequenos** (<2cm), **solitários e benignos** (10% são malignos), distribuídos por todo o pâncreas (raros sítios não pancreáticos).

- Clínica: neuroglicopenia (confusão mental, cefaleia, escotomas) + **resposta adrenérgica** (sudorese, tremor, palpitação).

- Diagnóstico: **teste com jejum de 72h + dosagem de glicose↓ (≤45mg⁄dl) + ↑ peptídeo c (> 0,6mg⁄dl) e insulina (>3 µU⁄ml).** Anticorpos anti-insulina não estão presentes. Exames de imagem (TC⁄RM⁄USG) para localização do tumor.

- Tratamento: cirurgia (curativa em 95%). Antes da cirurgia a **hipoglicemia** é controlada com pequenas refeições + ácido diazóxido (inibe a liberação de insulina). Outras opções: verapamil, fenitoina, octreotide. Nos tumores malignos, o tratamento começa com ocreotide (análogo da somatostatina) e prossegue com quimioembolização ou embolização da artéria hepática.

GLUCAGONOMA

- Conceitos: tumor caracterizado pela **produção excessiva de glucagon**. Mais comum entre **40-70 anos**. Geralmente são **grandes** (5-10cm), **solitários e localizados na cauda pancreática**. 50-80% são malignos.

- Clínica: eritema necrolítico migratório + diabetes + perda ponderal + anemia. Essa forma de dermatite começa por um eritema anular na região intertriginosa ou periorificial, principalmente na virilha e glúteo, depois crescre e assume forma bolhosa, com ruptura e aparecimento de áreas de erosão, que podem aumentar ou regredir. Pode ser causada pela hipoaminocidemia intensa associada.

- Diagnóstico: glucagon (> 1.000 ng/dL). *Outras causas de elevação de glucagon (até 500ng⁄dL): insuficiência renal, pancreatite aguda; hipercortisolismo; insuficiência hepática; jejum prolongado.

- Tratamento: OCTREOTIDE (melhora toods os achados, exceto da hiperglicemia). Como a maioria já apresenta metástases hepáticas, o objetivo principal é o controle da doença.

SOMATOSTATINOMA

- Conceitos: tumor caracterizado pela **produção excessiva de somatostatina.** Mais comum por volta dos **50 anos.** Metade tem localização pancreática (principalmente cabeça do pâncreas) e geralmente são **grandes e solitários.** O restante se encontra no duodeno (região periampolar e ampolar), fígado, colon e reto. A **maioria é maligna.**

- Clínica: diabetes + colelitiase + diarreia com esteatorreia. Dor abdominal, perda ponderal são mais comuns (a maioria é não funcional – manifesta-se por crescimento local).

- Diagnóstico: na maioria das vezes é **acidental** (durante colecistectomia ou endoscopia). Suspeitar se **corpos psamomatosos** na biópsia. **Somatostatina > 160 pg⁄dl.**

- Tratamento: ressecção cirúrgica se não houver metástase disseminada. Se tumor irressecável, controle de sintomas com octreotide (sim, o análago de somatostatina inibe a secreção de somatostatina).

PPOMA

- Conceito: tumores secretores de polipeptídeo pancreático (PP).

- Clínica: sem sequelas patológicas de siginifcado clínico conhecido. Muitos podem não ser reconhecidos ou classificados como tumores não funcionantes. A ausência de uma síndrome clínica e de anormalidades bioquímicas pode reusltar em um diagnóstico tardio, o que o deixaria associado a um pior prognóstico do que outros tumores funcionantes.

- Diagnóstico: USG endoscópica (+ sensível)

- Tratamento: manejo conversador; cirurgia se lesões > 1-2cm.

NEM 2/3

Também conhecida como **SÍNDROME DE SIPPLE**, caracteriza-se pela associação de **carcinoma medular de tireoide (CMT), feocromocitomas e tumores da paratireoide**. Possui 3 variantes: NEM 2A (mais comum), 2B (também conhecida como NEM 3) e CMT isolado. A diferença entre CMT isolado e NEM 2A é difícil e só deve ser considerado se houver pelo menos 4 famílias com membros de idade > 50 anos que são afetados por CMT, mas não por feocromocitoma.

- NEM 2A: **CMT** associado com **feocromocitoma (**50%) e **tumores da paratireoide** (20%). Raramente: associação com doença de Hirschrprung e liquem cutâneo amiloidótico.

- NEM 2B OU NEM 3: **CMT** e **feocromoticoma** em assocção com **hábito marfanoite** - neuromas mucosos de lábos, língua e pálpebras, fibras corneanas meduladas e disfunção autonômica ganglionar intestinal levando a múltiplos dibertíulos e megacólon.

NEM 4

Grupo específico de pacientes com **tumores associados a NEM-**1 (adenomas de paratireoides e hpofisários e pancreáticos) em associação com **tumores gonadais, suprarrenais, renais e tumores da tiroeide** (mutações no gene CDKIB).

NEOM

Além das NEM, existem outras síndromes associadas às neoplasias endócrinas múltiplas e de outros órgãos (NEOM). São elas: **complexo de Carney, doença de bom Hippel-lindau, neuofibromatose tipo 1; síndrome de Cowden, síndrome de Mcbune-Albrght.** Excetuando-se esta última (onda há mutação de células somáticas), todas as outras apresentam um padrão de herança autossômica dominante.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

DOENÇAS EMERGENTES e de IMPORTÂNCIA COLETIVA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. COVID-19

"Existem VÁRIAS espécies e cepas DIFERENTES de coronavírus. Estima-se, por exemplo, que 5-10% dos resfriados comuns sejam causados por esse agente. Nesse material, obviamente, vamos focar naquele que gerou a pandemia atual de COVID-19: o SARS-COV-2."

ATENÇÃO PARA NÃO CONFUNDIR!

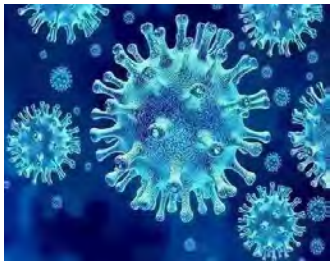
COVID-19

- ✓ **Doença:** COVID-19
- ✓ **Agente:** SARS-COV-2
- ✓ **"19":** início da pandemia ocasionada pelo vírus em 2019

Outros coronavírus importantes...

- ✓ **SARS-COV-1:** síndrome respiratória aguda grave em 2002
- ✓ **MERS-COV:** doença grave que se propagou no Oriente Médio em 2012

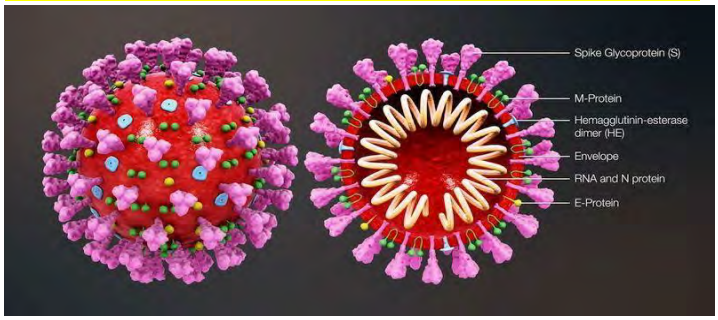
Conceitos Importantes



- O nome **CORONA**vírus deriva da morfologia viral vista por microscopia eletrônica, onde espículas proteicas brotam do envelope e acabam lembrando uma **COROA.**
- É um vírus de tamanho **MÉDIO**, composto por um envoltório glicoproteico e uma **CADEIA ÚNICA DE RNA** em seu interior.
- São vírus **UBÍQUOS**, ou seja, encontrados em **TODAS AS PARTES DO MUNDO.**

Virologia

- O SARS-COV-2 pertence a uma linhagem de coronavírus originária de **MORCEGOS** (apesar disso, não se esclareceu ainda como ocorreu a transmissão para o ser humano). Sabe-se que **UTILIZA A ENZIMA ECA-2 (CONVERSORA DE ANGIOTENSINA-2) COMO RECEPTOR NAS CÉLULAS.**



Perceba a estrutura...

- ✓ **Proteína S (Spike)** se acopla ao receptor ECA-2
- ✓ **Proteína E (Envelope):** realiza a montagem e liberação do vírus
- ✓ **Proteína M (Membrana):** realiza a montagem do vírus

- São justamente essas proteínas que as **VACINAS** estudam! **O GRANDE OBJETIVO É GERAR ANTICORPOS QUE NEUTRALIZEM ESSAS ESTRUTURAS!**

ATENÇÃO!

- **No início da pandemia, havia receio quanto ao uso de AINES e IECA**, visto que usuários dessas medicações possuem maior quantidade de receptores, mas os **ESTUDOS NÃO COMPROVARAM ESSA RELAÇÃO!**
- **IDOSOS possuem uma DENSIDADE MAIOR DE RECEPTORES ECA-2 NO TRATO RESPIRATÓRIO!** Isso explica, em partes, o fato de idosos evoluírem de forma mais grave!

Variantes

Conceitos Importantes

- Assim como quaisquer outros vírus, **o SARS-COV-2 EVOLUI COM O TEMPO** e, embora a maioria das suas mutações **NÃO TENHA IMPACTO NA FUNÇÃO VIRAL**, algumas variantes apresentam **EVIDÊNCIAS DE MAIOR TRANSMISSIBILIDADE OU GRAVIDADE CLÍNICA.**
- Para nomeá-las, a OMS recomenda o uso de letras do ALFABETO GREGO, que são mais fáceis e práticas de serem discutidas. Para catalogá-las, classifica as variantes em 2 grupos.

(1) VARIANTES DE PREOCUPAÇÃO:

- ✓ Associadas a alterações em um grau de significância para a saúde pública global (aumento da transmissibilidade, aumento da virulência, mudança na apresentação clínica, diminuição da eficácia de vacinas.
- ✓ **Exemplos: ALFA** (britânica), **BETA** (sul-africana), **GAMMA** (brasileira) e **DELTA** (indiana).

(2) VARIANTES DE INTERESSE:

- ✓ Associadas a um genoma com mutações que mudam o fenótipo do vírus.
- ✓ **Exemplos: EPSILON** (EUA), **ZETA** (Brasil), **ETA** (vários países), **THETA** (Filipinas), **IOTA** (EUA), **KAPPA** (Índia), **LAMBDA** (Peru).

Variante ALFA

- Britânica
- Evidência de **TRANSMISSIBILIDADE 30-50% MAIOR**, mas aparentemente sem impacto na resposta imunológica.

Variante BETA

- Sul-Africana
- Evidência de **MAIOR TRANSMISSIBILIDADE**
- Principal preocupação: escape da resposta imune em casos de vacinação ou infecção prévia (indícios de que a vacina da Oxford/Astrazeneca pudesse não funcionar frente a essa variante chegaram a fazer com que a África do Sul suspendesse seu uso).

Variante GAMMA

- Brasileira
- Evidência de **MAIOR TRANSMISSIBILIDADE**
- Preocupação semelhante quanto ao impacto na imunidade até por ter mutações similares às encontradas na variante BETA. Entretanto, pesquisas iniciais sugerem que as vacinas disponíveis no país mantiveram sua capacidade de proteção.

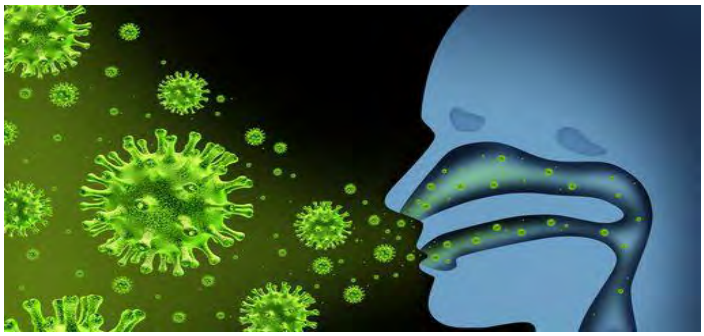
Variante DELTA

- Indiana
- Evidência de **MAIOR TRANSMISSIBILIDADE**, com níveis semelhantes ao da variante ALFA (30-50%).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Epidemiologia

- Foi na cidade de **WUHAN**, na província de **HUBEI** (**CHINA CENTRAL**), que foram reportados os primeiros casos da COVID-19.
- Acredita-se que o caso número 1 (desconhecido) tenha surgido em um **MERCADO DE ANIMAIS VIVOS** em Wuhan.

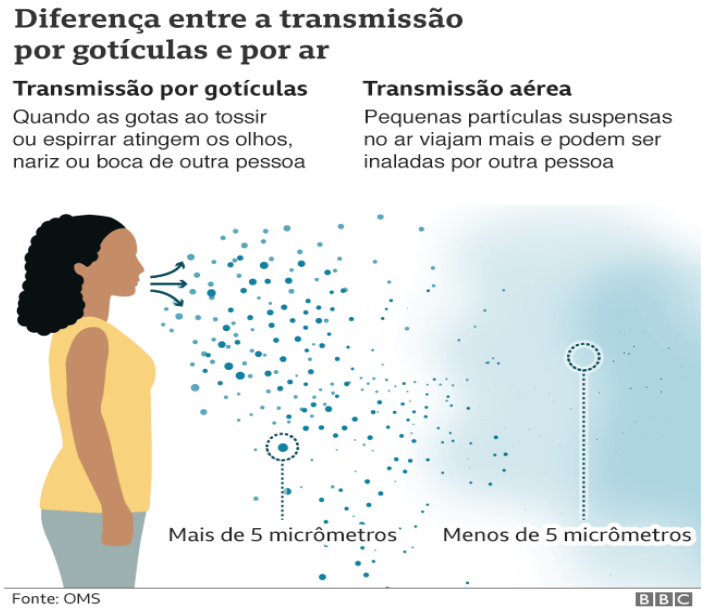


- A transmissão **PESSOA-A-PESSOA** se dá por **CONTATO PRÓXIMO**, principalmente por meio de **GOTÍCULAS RESPIRATÓRIAS** emitidas pelo indivíduo infectado enquanto ele **FALA, TOSSE OU ESPIRRA**, e tais gotículas entram em **CONTATO COM SUPERFÍCIES MUCOSAS** do receptor.

A DISTÂNCIA PERCORRIDA POR ESTE TIPO DE GOTÍCULA NÃO COSTUMA ULTRAPASSAR 2 METROS!

- O contato com a pele (mesmo quando não íntegra) não transmite a doença.
- A transmissão também pode ocorrer através de **FÔMITES**, isto é, superfícies de objetos contaminadas por gotículas, que são tocadas pelo indivíduo e levados por suas mãos até uma mucosa.
- Há **CONTROVÉRSIAS** se a transmissão comunitária do SARS-COV-2 poderia ocorrer por partículas de menor tamanho, como os **AEROSSÓIS.** Apesar de cada localidade ter definido suas próprias diretrizes quanto ao uso de EPI, a proteção completa de aerossóis só é consensual para os profissionais de saúde que realizam procedimentos geradores de aerossóis (ex: IOT, broncoscopia, VNI, etc).
- O SARS-COV-2 **também é isolado em outros espécimes biológicos, como fezes, sangue, lágrimas e sêmen**, mas o papel destes na transmissão comunitária da doença é desconhecido e não parece relevante. Por exemplo: transmissão fecal-oral ou por meio de transfusão de hemoderivados não foi reportada até o momento.

Entenda...



Transmissibilidade

- Período de transmissão do indivíduo infectado: estima-se que seja **ENTRE 2 DIAS ANTES E 10 DIAS APÓS O INÍCIO DOS SINAIS E SINTOMAS**.
- Acredita-se que o período de **MAIOR TRANSMISSIBILIDADE** são os **PRIMEIROS 8 DIAS DA FASE SINTOMÁTICA**.
- A detecção persistente (> 8 dias) do RNA viral em secreções respiratórias **NÃO NECESSARIAMENTE INDICA QUE O INDIVÍDUO CONTINUA TRANSMITINDO A DOENÇA!** Pode acontecer do doente se curar, mas continuar com o exame positivo.
- Não existem ainda evidências concretas de que animais domésticos possam transmitir a doença para seus donos, ainda que cães e gatos, por exemplo, possam ser infectados.

Imunidade

- Grande parte dos indivíduos infectados monta uma **(1) RESPOSTA IMUNE HUMORAL** contra o vírus, produzindo anticorpos neutralizantes. Todavia, até o momento **NÃO SE SABE QUÃO DURADOURA PODE SER ESTA IMUNIDADE.**
- Já outros indivíduos montam uma **(2) RESPOSTA IMUNE EMINENTEMENTE CELULAR** (mediadas por linfócitos T CD4 e CD8), **sem produção de anticorpos** (isto é, com sorologia negativa após a cura).
- As implicações clínico-prognósticas dessas diferenças imunes ainda não foram esclarecidas.

Apresentação Clínica

A infecção pelo vírus pode se manifestar de diferentes formas...

Infecções Assintomáticas

- Algumas estimativas apontam que **CERCA DE 40% DO TOTAL DE PESSOAS INFECTADAS NÃO DESENVOLVEM OS SINTOMAS**!
- Mas isso não significa, necessariamente, que não possa haver alterações identificáveis. Exemplo: pessoa assintomática, mas com TC de tórax com imagem sugestiva.

Infecções Sintomáticas

- ✓ **Caso LEVE** (~ 80% dos casos): sem pneumonia ou pneumonia discreta
- ✓ **Caso GRAVE** (~ 15% dos casos): pneumonia com dispneia, hipóxia ou > 50% de envolvimento pulmonar na TC de tórax dentro de 24-48h após o diagnóstico.
- ✓ **Caso CRÍTICO** (~ 5% dos casos): insuficiência respiratória, choque ou disfunção multiorgânica.

Como se pode perceber, levando em conta que os casos graves e críticos precisam ser hospitalizados, **CERCA DE 20% DO TOTAL DE PACIENTES SINTOMÁTICOS, EM MÉDIA, PRECISARÃO DE INTERNAÇÃO!** Os casos graves costumam ser manejados com sucesso em leito comum ou semi-intensivo, enquanto os casos críticos, por definição, necessitam de um leito de UTI.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Fatores de Risco

- A **TAXA DE LETALIDADE CHEGA A SER 12X MAIOR NESTES INDIVÍDUOS** comparados a pacientes que não se enquadram nos critérios abaixo. Observe a tabela:

Fatores de Risco para Complicações da COVID-19
Idade avançada
Doenças cardiovasculares
Diabetes Mellitus
Pneumopatias graves ou descompensadas (asma moderada o grave, DPOC)
Câncer (especialmente neoplasias hematológicas, CA de pulmão ou qualquer neoplasia metastática)
Doença renal crônica em estágio avançado (grau 3, 4 e 5)
Obesidade
Tabagismo
Imunossupressão e imunodepressão
Anemia falciforme
Gestação
Doenças cromossômicas com estado de fragilidade imunológica (ex: síndrome de Down)

- Além destes, alguns achados laboratoriais também foram associados à forma crítica da infecção. Observe mais essa tabela:

Alterações Laboratoriais Associadas a Formas Graves de COVID-19
D-dímero > 1.000ng/ml (VN: < 500ng/ml)
Proteína C-reativa > 100ng/ml (VN: < 8ng/ml)
LDH > 245UI/l (VN: 110-210UI/L)
Aminotransferases > 2x LSN
Troponina > 2x LSN
Ferritina > 500mcg/L (VN: ~ 10-300mcg/L)
CPK > 2x LSN
Linfopenia < 800 linfócitos/microlitro (VN: 1.800-7.700/microlitro)

Evolução Clínica

Período de Incubação

- É estimado entre **1-4 DIAS**, com mediana de 4-6 dias.

Apresentação Inicial

- Costuma ser **INESPECÍFICA**, através de uma **SÍNDROME GRIPAL** ou **VIROSE GASTROINTESTINAL** quaisquer.
- O fato é que não há nenhum sinal ou sintoma com especificidade suficiente para permitir a distinção clínica entre a COVID-19 e outras doenças, **MAS A PERSISTÊNCIA DOS SINTOMAS INICIAIS E SUA PROGRESSÃO PARA UM QUADRO DE DISPNEIA CRESCENTE 5-8 DIAS APÓS O INÍCIO DA DOENÇA** são bastante sugestivos! Nas viroses convencionais, pelo contrário, esperaríamos a resolução dos sintomas ao longo deste período.

E a ANOSMIA E DIS/AGEUSIA?

Curiosamente, a perda de olfato e paladar **TÊM SIDO CONSIDERADOS BASTANTE CARACTERÍSTICOS NAS FASES INICIAIS DA COVID-19, PODENDO INCLUSIVE PRECEDER AS DEMAIS MANIFESTAÇÕES**, mas são observados de forma objetiva em 10% ou menos dos casos. Subjetivamente, entretanto, essa porcentagem chega a ser bem maior.

- Não há nenhuma manifestação **DERMATOLÓGICA** fortemente associada, mas já foram descritas **ERUPÇÕES CUTÂNEAS DE DIFERENTES FORMAS, ALÉM DE LIVEDO RETICULAR TRANSITÓRIO**. O aparecimento de **NÓDULOS PURPÚREOS OU AVERMELHADOS NA PONTA DOS DEDOS** tem sido associado à COVID-19, e muitos já estão chamando essa alteração de **"DEDOS DA COVID".**

Complicações

Cardiovasculares

Achados:
- Injúria miocárdica com **ELEVAÇÃO DE TROPONINA** (pode ser **IAM, miocardite, cardiopatia de estresse,** etc) e **risco de ICC/ARRITMIAS**.

Manejo:
- O manejo é **SUPORTE!** Não há conduta específica!

Tromboembólicas

Achados:
- Estado de hipercoagubilidade com **ELEVAÇÃO DE D-DÍMERO E FIBRINOGÊNIO**. Aqui não há consumo de fator de coagulação! Por isso há **INCIDÊNCIA MAIOR DE TVP, TEP, AVC!**

Manejo:
- **Profilaxia:** para **TODOS OS INTERNADOS** e para os **AMBULATORIAIS DE ALTO RISCO.**
- **Anticoagulação plena:** apenas para os com **TROMBOSE DOCUMENTADA. AINDA ESTÁ EM DEBATE** a prescrição para pacientes com D**-DÍMERO ELEVADO** (não há consenso!).

Inflamatórias

Síndrome Inflamatória Multissistêmica (atenção prova de PEDIATRIA)

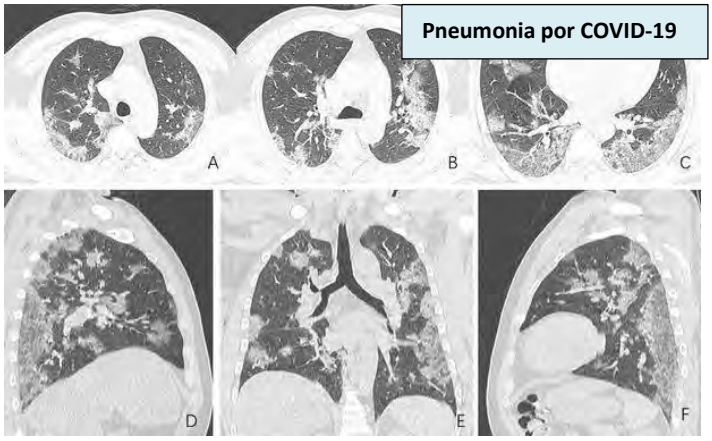
Achados:
- **Desregulação imunológica SISTÊMICA:** febre, sintomas TGI, rash cutâneo, cefaleia, confusão mental, conjuntivite, edema de mão e pé, linfadenopatia... CUIDADO PARA NÃO CONFUNDIR COM KAWASAKI.

Manejo:
- **Se fechar critério para Kawasaki** (isso mesmo, com COVID + Kawasaki): tratar (AAS, IG)
- **Se síndrome do choque tóxico (↓PA):** acrescentar antibiótico
- **Se grave:** IVIG 2g/kg + corticoide + AAS (**NÃO É CONSENSO**! Alguns centros estão adotando essa conduta).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

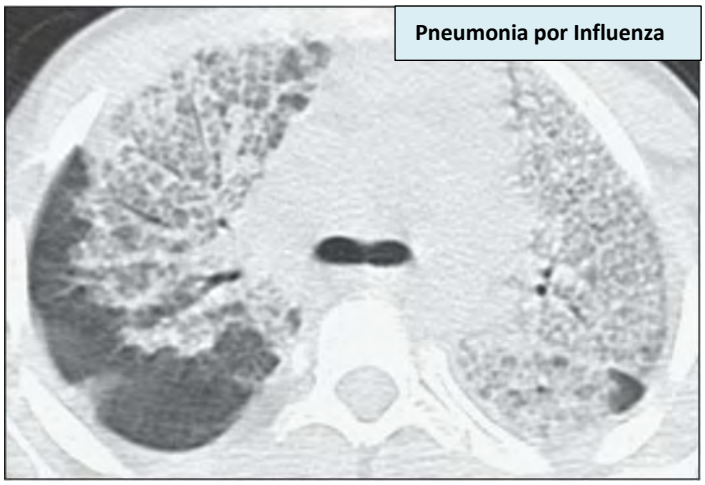
SD. RESP. AGUDA GRAVE (SRAG)

- **LESÃO PULMONAR DIRETA** com liberação de citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa), gerando inflamação e consequentemente **HIPOXEMIA.**
- A principal manifestação que define a evolução para a forma grave da doença é o surgimento de franca **PNEUMONIA VIRAL**, que costuma aparecer com 5-8 dias após o início do sintomas e é caracterizada por **FEBRE ALTA PERSISTENTE, TOSSE + DISPNEIA PROGRESSIVA e INFILTRADOS PULMONARES BILATERAIS CARACTERÍSTICOS**.

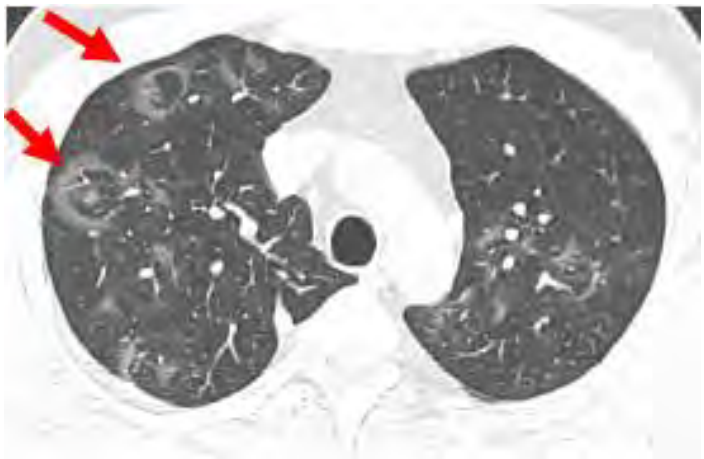


Pneumonia por COVID-19

- **TC de tórax: OPACIDADE EM VIDRO FOSCO, PERIFÉRICA e BILATERAL com PREDOMÍNIO NAS BASES.**
- Vale ressaltar que essas manifestações são **CLÁSSICAS**, mas **NÃO SÃO PATOGNOMÔNICAS!** Veja a pneumonia pelo vírus Influenzae, por exemplo.


Pneumonia por Influenza

E existe algum sinal específico? SIM! É o **SINAL DO HALO REVERSO** (ou "sinal do atol")!



- Quando o paciente necessita de ventilação mecânica, **O TEMPO ATÉ O DESMAME DA PRÓTESE VENTILATÓRIA COSTUMA SER LONGO, DE 1-2 SEMANAS OU MAIS: A SARA DA COVID-19 TEM A PARTICULARIDADE DE APRESENTAR UMA EVOLUÇÃO ARRASTADA**.

- **Outras complicações vistas na forma crítica da doença são: INJÚRIA RENAL AGUDA** (frequentemente com necessidade de diálise), **HEPATITE AGUDA**, **INJÚRIA CARDÍACA**, **EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS**, **DELIRIUM**, **ENCEFALOPATIA**, **GUILLAIN-BARRÉ** e, especialmente em crianças, a **SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA**, que tem apresentações semelhantes a duas condições peculiares: doença de Kawasaki e síndrome do choque tóxico.

Muitos pacientes com COVID-19 crítica apresentam evidências laboratoriais de uma **TEMPESTADE DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS.** Estudos de autópsia desses casos demonstram a presença do RNA viral em praticamente **TODOS OS ÓRGÃOS E TECIDOS DO CORPO.**

Atenção para os conceitos...

CASO SUSPEITO: QUALQUER PACIENTE COM SÍNDROME GRIPAL OU SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE.

SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE: indivíduo com síndrome gripal que apresente dispneia/desconforto respiratório, ou pressão/dor persistente no tórax, ou saturação < 95% ou cianose.

Recuperação:
- Os quadros sintomáticos **leves** costumam estar plenamente recuperados após 2 semanas do início da doença.
- Os quadros **graves** podem levar 3-6 semanas para a recuperação plena.
- Ainda assim, bem como em outras viroses, é descrita uma **SÍNDROME PÓS-VIRAL** que pode **DURAR MESES**, caracterizada por **FADIGA, FRAQUEZA e ALTERAÇÕES MENTAIS.**

Diagnóstico

Atualmente, por questões de demanda ("não tem teste para todo mundo", o diagnóstico, além de **LABORATORIAL**, pode ser confirmado por critério **CLÍNICO, CLINICO-EPIDEMIOLÓGICO** ou **CLÍNICO-IMAGENOLÓGICO.**

Critério Laboratorial

- SG (Síndrome Gripal) ou SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave) +
- **Sorologia ou RT-PCR positivas**

Critério Clinico-Epidemiológico

- SG ou SRAG +
- **Contato 14 dias anteriores ao quadro**

Critério Clínico

- SG ou SRAG +
- **Anosmia ou ageusia**

Critério Clinico-Imagenológico

- SG ou SRAG +
- **TC de tórax típica**

* Preferência para alta resolução e protocolo de baixa dose. Não há necessidade de contraste.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

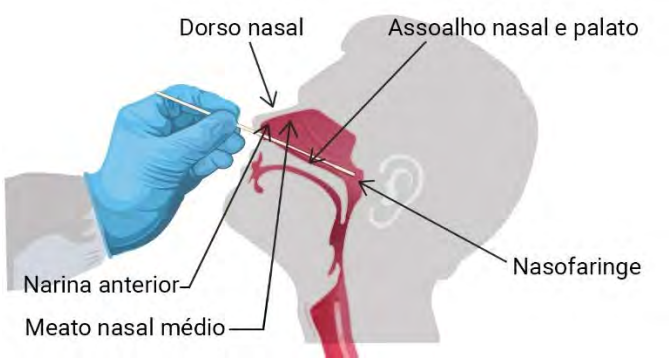
MUITO IMPORTANTE!

Lembre-se que na infectologia... **OU VOCÊ ENCONTRA O BICHO, OU VOCÊ ENCONTRA A RESPOSTA IMUNE CONTRA ELE!**

(1) MOLECULARES: RT-PCR ou RT-LAMP

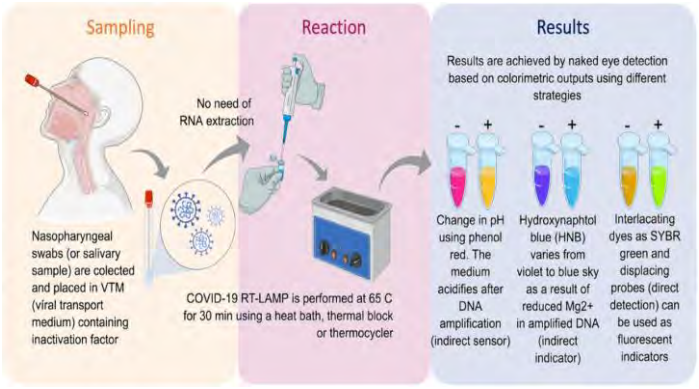
RT-PCR

- **Ideal: 3º-7º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS**
- Teste de escolha
- Coleta do cotonete na **NASOFARINGE** (8-10cm)
- Uma RT-PCR positiva **CONFIRMA O DIAGNÓSTICO** e não precisa ser repetida.
- Há a opção de **RT-PCR SALIVAR** (2ml de saliva), porém com menor sensibilidade diagnóstica.
- Se forte suspeita clínica e teste negativo, pode repetir se confirmação diagnóstica for relevante (ex: controle de infecção hospitalar). O melhor momento para a repetição não é conhecido, mas recomenda-se que seja, no mínimo, 24-48h após o primeiro teste e nunca antes de 24h.



RT-LAMP

- A RT-LAMP (Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification) é uma alternativa à RT-PCR com a vantagem teórica de **RESULTADOS MAIS RÁPIDOS EM POUCAS HORAS**, o que é conseguido pelo fato do processo molecular de amplificação do material genético ser realizado em uma única faixa de temperatura, diferente da RT-PCR, cuja reação ocorre em 3 temperaturas diferentes (etapas de desnaturação, anelamento e amplificação).



MUITO IMPORTANTE!

Para se definir um caso de **REINFECÇÃO PELO SARS-COV-2**, são necessários **2 resultados positivos de RT-PCR com intervalo ≥ 90 dias entre os 2 episódios e infecção respiratória,** independente da condição clínica observada nos 2 episódios.

(2) IMUNOLÓGICOS: SOROLOGIA (IGA, IGM, IGG) E ANTÍGENO VIRAL

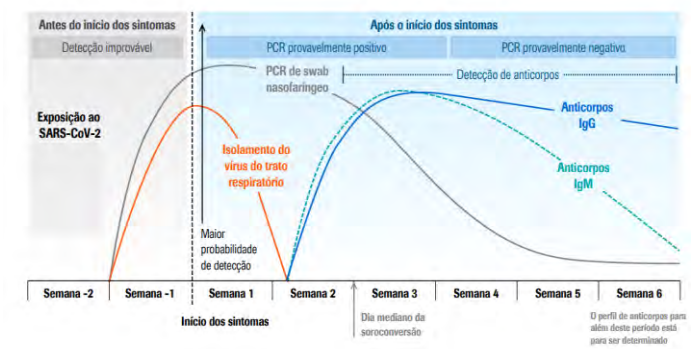
SOROLOGIA

- **Ideal: ≥ 8º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS**
- ELISA e quimioluminescência (realizados em ambiente laboratorial por técnicas automatizadas) são muito melhores que a imunocromatografia (teste rápido)
- Atenção: tendo em vista a resposta vacinal esperada, com produção de anticorpos, **OS TESTE IMUNOLÓGICOS NÃO SÃO RECOMENDADOS PARA DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EM INDIVÍDUOS VACINADOS**.

ANTÍGENO VIRAL

- Existem também **TESTES RÁPIDOS** para a detecção de antígenos do SARS-COV-2 nas **SECREÇÕES NASOFARÍNGEAS**, podendo ser utilizados para diagnóstico na fase aguda da doença (**ideal: 3º-7º DIA APÓS INÍCIO DOS SINTOMAS**), mas, embora o **RESULTADO FIQUE PRONTO EM MENOS DE 1H**, ainda **NÃO POSSUEM SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DESEJADAS**. Ainda são pouco utilizados atualmente e mais indicados na indisponibilidade dos testes moleculares. O grande problema é que esses testes são menos sensíveis do que os testes de biologia molecular, além do fato de muitos kits comercializados no mercado não terem sido amplamente validados na literatura.

Entendendo...



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

Medidas Gerais

- Em relação a medida farmacológicas, para o paciente tratado em domicílio, recomenda-se basicamente o **USO DE SINTOMÁTICOS**, além de **REPOUSO** e uma **boa alimentação/hidratação.**
- Há a possibilidade de usarmos anticorpos monoclonais contra SARS-COV-2 em paciente de mais alto risco, conforme veremos adiante.
- Se possível, é ideal que o paciente meça sua oximetria de pulso, pelo menos 2x ao dia, ligando para seu médico caso esta esteja < 95%.

ATBterapia

- **NÃO SÃO PRESCRITOS DE ROTINA**! **Somente nos casos de pneumonia bacteriana sobreposta à pneumonia viral**, o que não é comum!
- Se optarmos por iniciar cobertura antimicrobiana empírica contra pneumonia bacteriana, o paciente deve ser submetido a um adequado rastreio microbiológico, com coleta de hemoculturas, escarro/secreção traqueal e pesquisa de antígeno urinário.
- A dosagem de **PROCALCITONINA** parece ser útil, uma vez que valores reduzidos falam contra infecção bacteriana. Contudo, **valores altos podem ser vistos na COVID-19 mesmo na ausência de infecção bacteriana** (mas isso só acontece de forma tardia e nos pacientes em estado crítico → não é para pedir sempre).

Oseltamivir

- Prescrever 75mg 2x ao dia por 5 dias **SOMENTE E HOUVER SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE COINFECÇÃO PELO VÍRUS INFLUENZA**.

Anticoagulação

- **Para TODOS os internados:** indicada **ANTICOAGULAÇÃO PROFILÁTICA** com enoxaparina 40mg SC 1x ao dia ou HNF 5.000UI SC 8/8h. Se história de HIT (Trombocitopenia Induzida por Heparina), usar fondaparinux 2,5mg SC 1x ao dia.

OBS: nos casos de INTERNAÇÃO EM UTI em estado crítico, algumas instituições têm utilizado protocolos de **ANTICOAGULAÇÃO PLENA** com enoxaparina 1mg/kg 12/12h ou HNF em BIC conforme protocolo da instituição. Se história de HIT, fondaparinux 7,5mg SC 1x ao dia é opção.

Assunto polêmico... Alguns estudos sugerem ausência de benefício (estudos BR Action,, REMAP-CAP, ATTACC, ACTIV-4A).

Analgésicos e AINES

- **A segurança dos AINEs na COVID-19 ainda não foi totalmente esclarecida**, mas a princípio **PODEM SER USADAS SE NECESSÁRIO**. Seja como for, **DIPIRONA E PARACETAMOL** são os **ANALGÉSICOS E ANTITÉRMICOS DE ESCOLHA. Associamos um AINE** (na menor dose eficaz possível) somente quando **DOR/FEBRE REFRATÁRIOS.**
- Pacientes que fazem uso crônico de AINE por conta de uma doença reumatológica (ex: espondilite anquilosante) a princípio não precisam suspender a medicação caso adquiram COVID-19, exceto se surgir uma contraindicação precisa (ex: IRA, hemorragia digestiva).

Nebulização

- Devido ao risco de **AEROSSOLIZAÇÃO DE GOTÍCULAS CONTAMINADAS**, deve-se **EVITAR.** Prefere-se o uso de inaladores dosimetrados. A recomendação análoga é feita para os portadores de apneia obstrutiva do sono que fazem uso de CPAP ou BIPAP domiciliar noturno. Tais procedimentos são potenciais geradores de partículas de aerossol e o indivíduo que os utiliza deve fazê-lo em um quarto isolado.

Suporte Ventilatório

Vamos começar falando dos pacientes que NECESSITAM DE SUPORTE DE O2 → aqui, nesses casos, temos algumas propostas terapêuticas possíveis. Iniciaremos explicando como lidar com a hipoxemia gerada pelo vírus, desde a abordagem menos invasiva, até a abordagem mais invasiva, com IOT. Depois vamos falar do tratamento MEDICAMENTOSO que pode ser instituído em qualquer uma dessas fases em que o paciente necessita de suporte de O2. Vamos lá!

HIPOXEMIA (Saturação de O2 alvo: 90-94%) (!!!)

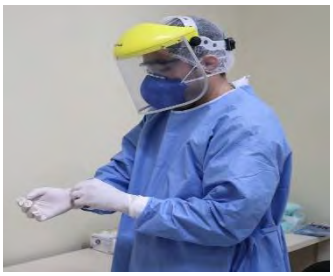
Se saturação abaixo do alvo (< 90%)...

- ✓ **O2 baixo fluxo (até 6l/min):** sob **cateter nasal**
- ✓ **Se refratário: máscara com reservatório não reinalante (até 15l/min).** Atenção: Conforme o fluxo aumenta, o risco de dispersão do vírus com geração de aerossóis também se eleva.
- ✓ **Se refratário: cateter nasal de alto fluxo (CNAF) ou VNI**. Aqui já há risco de liberação de aerossóis. Se possível, utilizar a máscara full-face. Na **CNAF**, **iniciar com fluxo de 40l/min (limitado a 60l/min)**, ajustando-o para manter frequência respiratória < 25 e satO2 90-94%. Na **VNI**, é de **fundamental importância a utilização do filtro HEPA** no ramo expiratório. Podem ser utilizados os modos CPAP ou BIPAP.
- ✓ **Se ainda refratário: IOT**

ATENÇÃO!

Para os casos de CNAF, VNI e IOT:

- Avental/Capote
- Máscara N95
- Óculos (ou faceshield)
- Gorro
- Luva



ATENÇÃO!

- A **IOT** deve ser realizada pelo médico **MAIS EXPERIENTE** disponível para o procedimento (geralmente anestesiologistas).

CNAF

E se o paciente for intubado...

No caso de COVID, **INICIAR A SEDAÇÃO PELA SEQUÊNCIA RÁPIDA!**

- "**NÃO VENTILA → NÃO DISPERSA!**"
  - ✓ **PREPARAÇÃO:** material e paramentação
  - ✓ **PRÉ-OXIGENAÇÃO:** se já estiver recebendo O2 através de máscaram CNAF ou VNI, manter e ajustar para oxigenação máxima (FiO2 100%). Se estiver em cateter nasal de baixo fluxo, substituir por sistema bolsa-válvula-filtro-máscara alimentada por fonte de oxigênio até 10l/min. A pré-oxigenação deve ter a duração de 5 minutos, sempre que a situação clínica permitir, mas não se deve postergar a intubação no caso do paciente com instabilidade hemodinâmica. NÃO SE VENTILA!
  - ✓ **PRÉ-MEDICAÇÃO:** bloqueio neurovegetativo. Preferência pela LIDOCAÍNA 2%, tendo a alternativa do fentanil ou alfentanil.
  - ✓ **PARALISIA COM SEDAÇÃO:** bloqueio sedativo (preferência pela CETAMINA, que não tem efeito cardiodepressor e não gera depressão respiratória; etomidato ou midazolam são opções) e neuromuscular (preferência pela SUCCNILCOLINA; rocurônio é uma alternativa, principalmente em pacientes com risco de hipercalemia ou doenças musculares)
  - ✓ **PASSAGEM DO TUBO**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Depois de intubado...

ESTRATÉGIA DE VENTILAÇÃO PROTETORA! Semelhante à SARA!

AJUSTES INICIAIS

- Modo: controlado **(VCV ou PCV)**
- **VOLUME CORRENTE UM POUCO MAIS BAIXO: ≤ 6ML/KG**
- **PRESSÃO DE PLATÔ ≤ 30CMH20**
- **PRESSÃO DE DISTENSÃO (PLATÔ – PEEP): ≤ 15CMH20**
- **FIO2 INICIALMENTE 100%,** titulando ao menor valor possível para se obter satO2 90-94%
- **FLUXO INSPIRATÓRIO 60L/MIN (40-80L/MIN)** ou **RELAÇÃO I:E DE 1:2 A 1:4**

E a PEEP? Depende... Começamos com uma **PEEP ELEVADA (10-15cmH2O** e geralmente vamos titulando de forma PROPORCIONAL de acordo com a FIO2 que está sendo necessária!

Tabela PEEP-FiO_2

- Meta SpO_2: 90% a 94%;
- Ajustar sempre a PEEP e a FiO_2 concomitantemente;
- Aguardar 5 e 10 minutos para novo ajuste;
- Preservar estratégia de ventilação protetora.

Se saturação acima da meta: andar para a esquerda

30%	40%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	80%	90%	90%	90%	100%
5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Se saturação abaixo da meta: andar para a direita

AJUSTES SUBSEQUENTES

- **SE A PRESSÃO DE PLATÔ OU A PRESSÃO DE DISTENSÃO ESTIVEREM ELEVADAS, REDUZIR O VOLUME CORRENTE ATÉ UM MÍNIMO DE 4L/MIN.** A hipoventilação resultante da redução do volume corrente vai causar retenção de CO2 com consequente acidose, mas isso deve ser tolerado para priorizar a ventilação protetora: estratégia chamada de hipercapnia permissiva, que é aceita até um pH de 7,25. Ou seja, se necessário, devemos **AUMENTAR A FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA** até um máximo de 35/min com o objetivo de se manter o pH > 7,25.
- Em relação à oxigenação, **os ajustes devem ser feitos segundo a tabela de PEEP-FiO2 proposta pelo grupo ARDSNet** (visto acima). **Se satO2 > 94%, deve-se "caminhar na tabela" em direção à esquerda**, até os valores de FiO2 40% e PEEP 8cmH20, sempre mantendo a ventilação protetora e a satO2 dentro da meta. Ao contrário, **caso a satO2 esteja abaixo de 90%, deve-se "caminhar na tabela" em direção à direita**, até os valores de FiO2 70% e PEEP 14cmH20.

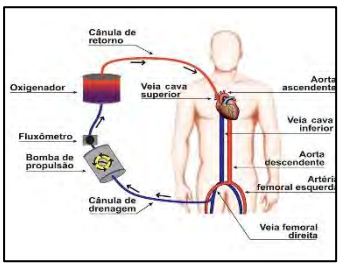
SE FALHA NA VENTILAÇÃO PROTETORA

(Relação P/F < 150 com FiO2 > 60% e PEEP > 5cmH2O)

- **PRONAÇÃO** é a estratégia preferencial. Realizar por, pelo menos, **12-16h por dia**, a fim de recrutar áreas dosais que se encontravam colapsadas. Lembre de rodiziar pontos de pressão (coxins, posição dos membros e face).

SE AINDA REFRATÁRIO, MESMO PRONADO:

- **MINI-TITULAÇÃO DA PEEP** (objetivo de recrutar alvéolos para a ventilação sem gerar hiperdistensão pulmonar)
- **ECMO** (oxigenação por membrana extracorpórea) → "é como se você oxigenasse o sangue fora do pulmão. É uma cânula que extrai o sangue do paciente, passa por um oxigenador, que devolve para o corpo esse sangue oxigenado."



- **VASODILATADOR PULMONAR** (óxido nítrico inalatório, epoprostenol);
- **BLOQUEIO NEUROMUSCULAR** (reservado para hipoxemia refratária ou dissincronia com o ventilador mecânico).

EXTUBAÇÃO

- Por estimular a tosse, **A EXTUBAÇÃO É CONSIDERADA UM PROCEDIMENTO GERADOR DE AEROSSÓIS** e por isso deve ser feita com muito cuidado. Tradicionalmente, o método mais utilizado é o **TESTE DE RESPIRAÇÃO ESPONTÂNEA (TRE)**, mas com o particular de se **EVITAR O TUBO T** diante do maior risco de contaminação. Dessa forma, **É PREFERÍVEL MANTER O PACIENTE CONECTADO AO VENTILADOR MECÂNICO NO MODO PSV DURANTE 30 MINUTOS**.
- **Os critérios de falha no TRE são**: satO2 < 90%; FR < 10irpm ou > 30irpm; desconforto respiratório com uso de musculatura acessória; FC > 120bom, arritmias cardíacas ou instabilidade hemodinâmica; redução do nível de consciência ou agitação.

- Após a extubação, o paciente deve receber suplementação de oxigênio em fluxo suficiente para manter a satO2 entre 90-94%. **Na presença de idade > 65 anos, doença pulmonar cardíaca ou prévia, obesidade, múltiplas falhas no TRE ou falha prévia na extubação e VM por mais de 7 dias**, há **MAIOR RISCO NA FALHA DE EXTUBAÇÃO** e, nesses casos, sugerem-se **PERÍODOS DE VNI OU CNAF DE FORMA PREVENTIVA!**

AUTOPRONAÇÃO

- Pacientes hospitalizados que necessitam apenas de suplementação não invasiva de O2 ou suporte não invasivo (VNI ou CNAF) podem se beneficiar dessa estratégia, que **PODE SER FEITA PELO MÁXIMO DE TEMPO POSSÍVEL**. A exata explicação para o benefício dessa estratégia não é totalmente compreendida. Não há evidências de que a autopronação evite a necessidade de IOT, acelere a recuperação clínica ou diminua a mortalidade. Mesmo assim, tem sido uma estratégia difundida.

TRATAMENO FARMACOLÓGICO

CORTICOIDE: SE NECESSIDADE DE SUPORTE DE O2

BELEZA...

Já falamos do tratamento **NÃO MEDICAMENTOSO** do paciente **INTERNADO** em **SUPORTE DE O2**. Vamos falar agora das **OPÇÕES MEDICAMENTOSAS** disponíveis para esses doentes.

- ✓ **DEXAMETASONA 6MG VO/IV 1X AO DIA** por até 10 dias ou até a alta (o que for mais curto)
- ✓ Se receber alta hospitalar, pode suspender.
- ✓ Em caso de indisponibilidade de dexametasona, **são opções: HIDROCORTISONA** 150-200mg/dia (dividida em 2-4 doses); **METILPREDNISOLONA** 32-40mg/dia ou **PREDNISONA** 40mg/dia.
- ✓ Atenção: **EVITAR O USO NA PRIMEIRA FASE DA DOENÇA! Se NÃO HÁ HIPOXEMIA, NÃO TEM QUE FAZER CORTICOIDE!**

RENDESIVIR

- ✓ É um análogo de nucleotídeo que inibe a replicação viral
- ✓ 200mg IV no 1º dia; 100mg/dia até 5º dia
- ✓ **NÃO TEM SIDO MAIS USADO EM QUEM JÁ ESTÁ EM IOT OU ECMO** (sem evidência forte)
- ✓ **INICIAR DE PREFERÊNCIA DENTRO DOS PRIMEIROS 7 DIAS** da doença
- ✓ Pode ser usado em pacientes ≥ 12 anos
- ✓ **REDUZ TEMPO DE INTERNAÇÃO, MAS NÃO A MORTALIDADE**
- ✓ Nefrotóxico

OUTROS ANTIVIRAIS PARA USAR NA FASE DE REPLICAÇÃO

- ✓ **NIRMATRELVIR/RITONAVIR** (≤ 5 dias de sintomas)
- ✓ **MOLNUPIRAVIR** (≤ 5 dias de sintomas)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

INIBIDOR DE IL-6: SE VNI, CNAF, IOT / PCR MUITO ALTO

- ✓ Principal exemplo: **TOCILIZUMABE** 8mg/kg IV dose única (no máximo 800mg).
- ✓ **NÃO DEVE SER USADO EM IMUNOSSUPRIMIDOS, EM CONJUNTO COM BARICITINIBE OU OUTRAS DARMS**.
- ✓ **Em caso de indisponibilidade**, pode-se fazer o **SARILUMABE.**
- ✓ **PODE USAR CONCOMITANTEMENTE AO CORTICOIDE**
- ✓ Consiste hoje em uma opção para casos internados com hipoxemia, sendo **MAIS INDICADO NAQUELES GRAVES (VNI, CNAF, IOT)** ou nos **"MENOS GRAVES" (CATETER, MÁSCARA) COM PCR ≥ 75MG/L OU ≥ 7,5MG/DL**.
- ✓ Lembre que uma das citocinas da "tempestade inflamatória" é a IL-6.

INIBIDOR DE JAK: SE CORTICOIDE CONTRAINDICADO

- ✓ Principal exemplo: **BARICITINIBE** 4mg VO 1x/dia por até 14 dias
- ✓ Consiste em mais uma opção para os casos internados com hipoxemia, sendo recomendado em **ASSOCIAÇÃO COM O RENDESIVIR NOS RAROS CASOS EM QUE A CORTICOTERAPIA NÃO POASSA SER PRESCRITA.**
- ✓ O **TOFACITINIBE** é uma **opção** caso o baricitinibe não esteja disponível. **Outro fármaco** dessa classe em estudo é o **RUXOLITINIBE.**

ENTENDENDO...

Perceba que as opções medicamentosas específicas são EXCLUSIVAS PARA OS PACIENTES QUE NECESSITAM DE SUPORTE DE OXIGÊNIO, desde cateter de baixo fluxo até ventilador mecânico. Para cada uma dessas fases, temos algumas opções disponíveis.

E os pacientes que têm casos leves, sem necessidade de suporte de oxigênio? Vamos ver agora...

SE NÃO HOUVER HIPOXEMIA...

ANTICORPOS MONOCLONAIS CONTRA SARS-COV-2

- Diferente de todas as drogas citadas, **SÃO OPÇÕES DE TRATAMENTO PARA PACIENTES NÃO HOSPITALIZADOS (PORTANTO, SEM NECESSIDADE DE SUPLEMENTAÇÃO DE O2), COM A INFECÇÃO PELO SARS-COV-2 CONFIRMADA POR LABORATÓRIO E COM FATORES DE RISCO PARA PROGRESSÃO PARA DOENÇA GRAVE: > 65 anos, obesidade, DRC, DM, anemia falciforme, imunossupressão, cardio/pneumopatia, distúrbios do neurodesenvolvimento, dependência de alguma tecnologia médica (traqueostomia, gastrostomia, VPP, etc).**
- São fármacos especificamente **DIRECIONADOS CONTRA A PROTEÍNA SPIKE DO VÍRUS.**
- **OS ENSAIOS CLÍNICOS NÃO DEMONSTRAM BENEFÍCIO EM PACIENTES COM QUADROS MAIS GRAVES**, podendo, inclusive, até estar associados a desfechos clínicos piores.
- O ideal é administrar o mais rápido possível após um teste positivo e **DENTRO DE 10 DIAS APÓS O INÍCIO DOS SINTOMAS.**
- A principal alternativa atualmente é a **ASSOCIAÇÃO CASIRIVIMABE + IMDEVIMABE**, conhecida como **COQUETEL REGEN-COV**, com administração **IV de 600mg cada em DOSE ÚNICA.**
- **Outra opção** é a associação **BAMLANIVIMABE + ETESEVIMABE**
- **Critérios obrigatórios: idade ≥ 12 anos e peso ≥ 40kg.**

OUTRAS POTENCIAIS TERAPIAS

Ao longo do tempo, diferentes estratégias foram tentadas e muitas delas ainda seguem sem serem recomendadas por não terem, até o momento, comprovação de benefício. Segue:

HIDROXICLOROQUINA ± AZITROMICINA

- No início da pandemia pesquisas evidenciaram que a cloroquina e a hidroxicloroquina bloquearam a replicação in vitro do SARS-COV-2 e a combinação com azitromicina demonstrou, igualmente in vitro, um efeito sinérgico contra o vírus.
- O problema é que esse benefício não foi reproduzido em modelos laboratoriais de epitélio de vias aéreas, nem em testes clínicos com cobaias (macacos) ou humanos, o que explica o fato de não serem formalmente recomendadas hoje.

LOPINAVIR/RITONAVIR

- São inibidores de protease estudados contra a COVID-19 pelo fato de parte do processo de maturação do vírus como o SARS-COV-2 depender da ação de proteases que transformam a poliproteína traduzida do RNA viral nas proteínas constituintes do vírus.
- Entretanto, resultados de estudos foram insatisfatórios.

PLASMA CONVALESCENTE

- Indivíduos que tiveram COVID-19 e se recuperaram costumam ter títulos elevados de anticorpos anti-SARS-COV-2 em seu sangue. Assim, a estratégia de colear o sangue destas pessoas e separar o plasma (fração rica em imunoglobulinas), transfundindo-o nos pacientes com COVID-19 grave/crítica em atividade, vem sendo testada, mas as evidências ainda são fracas.

FAMOTIDINA

- Estudos sugeriram que pacientes com doença do refluxo em uso deste antagonista histamínico teriam melhores desfechos em comparação com usuários usuários de IBP, mas seu impacto real contra a COVID-19 não ficou ainda claro.

IVERMECTINA

- O interesse sobre a ivermectina foi intensificado a partir de um estudo australiano em junho/2020 que demonstrou sua capacidade de inibição da replicação do SARS-COV-2 in vitro, da mesma maneira que já havia demonstrado contra outros vírus, como influenza, dengue, HIV, etc. Neste estudo, células infectadas pelo vírus tiveram uma redução de 93% da replicação viral em 24h e redução completa em 48h.
- A grande barreira, entretanto, foi a percepção de que a concentração plasmática necessária para esta ação antiviral eficaz seria correspondente a doses elevada. Assim, Sociedades Médicas até hoje não validaram a prescrição desta estratégia.

NITAZOXANIDA

- Outro antiparasitário com atividade in vitro contra o vírus, mas que ainda não teve validação em estudos clínicos.

COLCHICINA

- Por ter potencial de reduzir a quimiotaxia de neutrófilos e reduzir a produção de IL-1, foi considerada uma opção para mitigar ou prevenir manifestações inflamatórias do vírus.
- Entretanto, estudos ainda não confirmaram sua utilidade.

INTERFERON-BETA

- Demonstrou atividade moderada contra o vírus in vitro, mas isso também não se confirmou em estudos clínicos.

RIBAVIRINA

- Outra opção que mostrou atividade in vitro, mas também não se confirmou em estudos.

FAVIPRAVIR

- Fármaco inibidor de RNA polimerase já autorizado em alguns países asiáticos, para tratamento de gripe, mas ainda sem confirmação de benefício.

ANAKINRA (INIBIDOR DE IL-1)

- Estudos randomizados não comprovaram benefício clínico.

BUDESONIDA

- Estudos publicados nos primeiros meses de 2021 demonstraram ações in vitro, com redução da replicação viral e redução da expressão de ECA-2. A eficácia real está a ser verificada com mais estudos clínicos.

TERAPIA ANTIANDROGÊNICA

- Postulou-se que a proteína TMPRSS2, cujos níveis são controlados por androgênios, ajudaria o vírus a infectar células jumanas. Assim, há estudos com terapia antiandrogênica em homens tentando comprovar essa possibilidade.

SUPLEMENTOS

- Por ter propriedades anti-inflamatórias e reduzir o estresse oxidativo, a VITAMINA C foi pensada como parte do arsenal, mas estudos não comprovaram o benefício.
- Pelo fato de receptores para a VITAMINA D serem expressas em células imunológicas, postula-se que essa vitamina possa modular respostas imunes inatas e adaptativas, mas isso também carece de evidência.
- O mesmo vale para zinco, probióticos e ômega-3.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Prevenção

Medidas Gerais

DISTANCIAMENTO SOCIAL

- Manter uma distância física mínima de, **PELO MENOS, 1 METRO** de outras pessoas.

> **"Isolamento":** afastamento de **pessoas doentes**
> **"Quarentena"**: afastamento de **pessoas suspeitas de doença**

ETIQUETA RESPIRATÓRIA

- Cobrir nariz e boca com lenço de papel ou com o antebraço, e nunca com as mãos ao tossir ou espirrar.
- Evitar aglomerações, abraços, beijos e aperto de mãos
- Evitar rocar olhos, nariz e boca com as mãos não lavadas

HIGIENIZAÇÃO DAS MÃOS

- É a **MEDIDA ISOLADA MAIS EFETIVA** na redução da disseminação de doenças de transmissão respiratória (questão de prova).

USO DE MÁSCARAS

- Para a **POPULAÇÃO EM GERAL**, a recomendação é uso de **MÁSCARA FACIAL** em ambientes coletivos. Podem ser máscaras de tecido, com a desvantagem de "saturar" (umedecer) e perder eficácia protetora após cerca de 2h, devendo ser trocadas.

- Para **PESSOAS SINTOMÁTICAS E TRABALHADORES DA SAÚDE**, recomenda-se o uso de **MÁSCARAS CIRÚRGICAS** como controle da fonte. São máscaras que protegem contra gotículas, mas não contra aerossóis. O tempo máximo de uso deve ser de 6-12h, devendo ser descartadas após esse período (ou antes disso, caso umedeçam precocemente).

- **Em LOCAIS DE ASSISTÊNCIA A PACIENTES COM COVID**, recomenda-se o uso de **MÁSCARAS DE PROTEÇÃO PADRÃO N95, PFF2, PFF3 OU EQUIVALENTE**, bem como os demais equipamentos de proteção individual (EPI).

- Entre os demais EPI para procedimentos geradores de aerossóis, destaque para o **ESCUDO FACIAL (FACE SHIELD)** para proteção dos olhos. Na sua indisponibilidade, são aceitáveis óculos especiais de proteção (os convencionais não são suficientes).
- Capote ou avental e luvas (não estéreis) são obrigatórios.
- Gorros podem ser usados, mas não são obrigatórios.
- Em algumas instituições exige-se o uso de pró-pé.

Isolamento de Casos e Quarentena

TEMPO DE ISOLAMENTO PARA SINTOMÁTICOS

Critério obrigatório para suspensão: 24h sem febre e sintoma respiratório

Se síndrome gripal:

- ✓ **COVID-19 (+):** 10 dias do início dos sintomas
- ✓ **COVID-19 (-):** só as 24h assintomáticas

Se SRAG:

- ✓ **COVID-19 (+):** 20 dias do início dos sintomas ou 10 dias de 1RT-PCR negativo
- ✓ **COVID-19 (-):** 20 dias do início dos sintomas ou 10 dias de 2RT-PCR negativo

TEMPO DE QUARENTENA PARA CONTATOS

Definição de "contactante": contato entre 2 dias antes e 10 dias após o início dos sintomas

Não testado:

- ✓ 14 dias do último contato

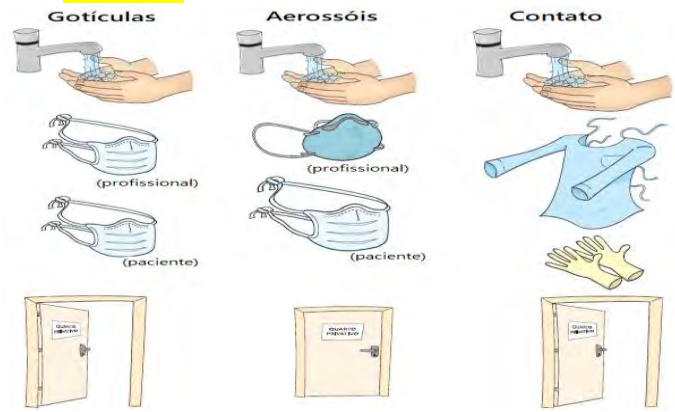
Testado:

- ✓ **COVID-19 (+):** 10 dias da coleta de exames
- ✓ **COVID-19 (-):** isolamento suspenso

> "Essas diferenças de tempo se justificam pelo fato do coronavírus ter sido isolado em até 9 dias depois do início dos sintomas no caso de doentes leves, enquanto que, nos hospitalizados, foi possível encontrar o vírus em até 3 semanas."

Medidas Adicionais de Controle de Infecção Hospitalar

- Muitos hospitais implementaram o screening com teste molecular de COVID-19 para todos os pacientes que se internarem na instituição, seja para realização de procedimentos eletivos (ex: cirurgia) ou por outros motivos quaisquer que a princípio não tenham relação com sinais e sintomas de COVID-19 (ex: outra doença diagnosticada).
- Se o teste for positivo ou houver suspeita de contaminação e a internação puder ser postergada, primeiro o paciente cumpre a quarentena para depois ser internado.
- Caso a internação seja inevitável, o paciente deve ser alocado em um leito com isolamento adequado: **QUARTO PRIVATIVO COM PORTA FECHADA E BOA VENTILAÇÃO. JAMAIS EM QUARTOS COM PRESSÃO POSITIVA!**
- Se isso não for factível (ex: enfermaria), **os demais leitos devem distar mais de 2 metros do leito do paciente**. Caso o paciente necessite de procedimentos geradores de aerossol (ex: IOT, VNI), o ideal é que isso seja feito **num QUARTO PRIVATIVO COM PORTA FECHADA, ANTESSALA E PRESSÃO AMBIENTAL NEGATIVA.**
- Esses quartos de isolamento para doenças de transmissão aérea devem possuir um sistema que promova **PELO MENOS 6 TROCAS COMPLETAS DO AR AMBIENTE POR HORA** (o ideal são 12 trocas por hora), passando este ar através de um **FILTRO HEPA.**



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Vacinas

Antes de começar, vale lembrar!

- A vacina contra a **INFLUENZA** deve continuar sendo feita de forma ANUAL, com a recomendação de **RESPEITAR UM INTERVALO MÍNIMO DE 14 DIAS** entre essa vacina e a imunização contra a COVID-19. Pacientes com indicação de vacinação antipneumocócica também devem receber a referida vacina conforme o calendário vacinal.

E para uma vacina ser validada, deve passar pelas seguintes fases...

- **PRÉ-CLÍNICA:** teste em não humanos
- **FASE 1:** teste de segurança
- **FASE 2:** eficácia
- **FASE 3:** eficácia e efetividade
- **FASE 4:** resultados na população

Quem está com COVID pode se vacinar?

- Idealmente **ESPERAR 4 SEMANAS** do início dos sintomas ou do PCR positivo (se assintomático).

Agora vamos lá...

VACINAS DE RNA MENSAGEIRO

- Representantes: **PFIZER/BIONTECH E MODERNA**

- **Mecanismo de ação:** o RNA mensageiro entregue pela vacina é transcrito em nossas células, permitindo a produção de proteína viral (spike) que será exposta na superfície celular para ser reconhecida pelo sistema imunológico. Esse RNA mensageiro NÃO ENTRA NO NÚCLEO e, portanto, NÃO INTERAGE COM NOSSO DNA.
- **Vantagem:** facilmente adaptável. Depende de um único molde de RNA mensageiro, o que permite uma produção em larga escala.
- **Limitação:** necessidade ainda existente de transporte e armazenamento em temperaturas excessivamente baixas.
- **Eficácia:** superior a 94% contra casos sintomáticos.
- **Atenção:** houve relatos de miocardite e pericardite possivelmente associados às vacinas, mais comumente em homens dentro da 1ª semana após a 2ª dose. Como os casos foram leves e com boa resposta, entende-se que os benefícios da vacinação superam esse risco potencial.

ESQUEMAS	
PFIZER	2 doses com intervalo de 3 semanas entre elas (pelos fabricantes) ou 8 semanas (pelo Ministério da Saúde do Brasil, similar a outros países como o Reino Unido, uma vez que estudos mostraram maior eficácia com esse tempo)
MODERNA	2 doses com intervalo de 4 semanas entre elas

VACINAS DE VETOR VIRAL MODIFICADO

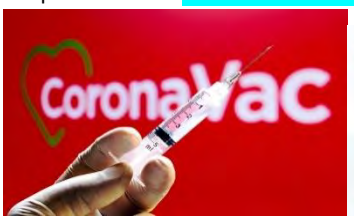
- Representantes: **ASTRAZENECA, JANSSEN E SPUTINIK**

- **Mecanismo de ação:** injeção de vírus atenuados (no caso, adenovírus) modificados para carregarem pedaços do SARS-COV-2 para serem reconhecidos pelo sistema imunológico
- **Eficácia:** superior a 70% contra casos sintomáticos (74% Astrazeneca; 72% Janssen; 92% Sputnik).
- **Atenção:** houve relatos raríssimos de eventos trombóticos por uma condição similar à trombocitopenia induzida por heparina (HIT) denominada de trombocitopenia trombótica induzida pela vacina (VITT) que parece ter participação de anticorpos que atuam contra o complexo formado pelo fator plaquetário 4. O tratamento envolve a anticoagulação (sem utilizar heparina) e imunoglobulina IV em altas doses.

ESQUEMAS	
ASTRAZENECA	2 doses com intervalo de 8 semanas
JANSSEN	Dose única
SPUTNIK	2 doses com intervalo de 3 semanas

VACINAS DE VÍRUS INATIVADO

- Representantes: **CORONAVAC E COVAXIN**



- **Mecanismo de ação:** injeção do vírus inativado
- **Eficácia:** pelo menos, 50% contra casos sintomáticos para Coronavac e 78% para Covaxin.

ESQUEMAS	
CORONAVAC	2 doses com intervalo de 14-28 dias
COVAXIN	2 doses com intervalo de 28 dias

A comparação entre algumas vacinas contra covid-19

Empresa	Tipo	Doses	Eficácia	Armazenamento
Oxford-Astra Zeneca	Vetor viral (vírus geneticamente modificado)	x2	70,4%	2 a 8°C (6 meses)
Moderna	RNA (parte do código genético do vírus)	x2	94,1%	-25 a -15°C (7 meses)
Pfizer-BioNTech	RNA	x2	95%	-80 a -60°C (6 meses)
Gamaleya (Sputnik V)	Vetor viral	x2	91,4%*	-18,5°C (forma líquida); 2 a 8°C (forma seca)
Sinovac (Coronavac)	Vírus inativado (enfraquecido)	x2	50,4% a 78%*	2 a 8°C

*dados preliminares, ainda não revisado por pares

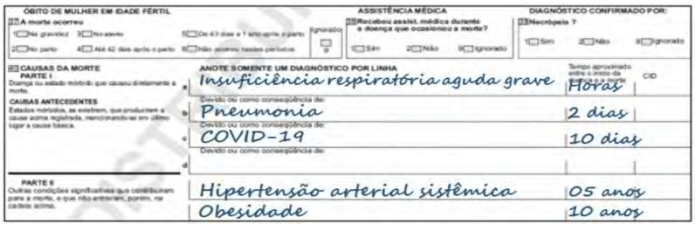
Fontes: governo britânico; Reuters BBC

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

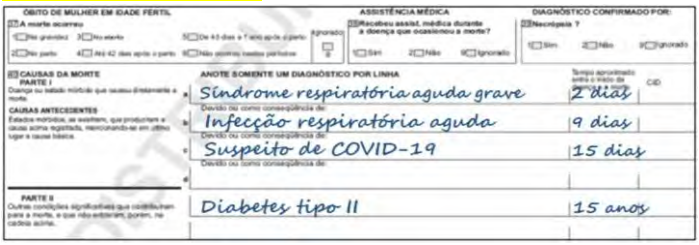
DECLARAÇÃO DE ÓBITO

A doença **PODE SER ALOCADA TANTO NA PARTE I DO ATESTADO**, compondo a sequência lógica de eventos que desencadearam o óbito, **COMO NA PARTE II** caso se considere que tenha "apenas" agravado ou contribuído para a morte.

CASO CONFIRMADO DE COVID



CASO SUSPEITO DE COVID

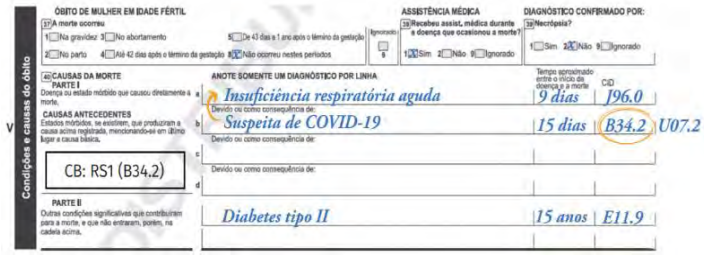


ATENÇÃO!

Como há muitos tipos de coronavírus, **NÃO USAR O TERMO "CORONAVÍRUS" NO LUGAR DE COVID-19.**

CURIOSIDADES SOBRE O CID

- **JÁ EXISTIA B34.2** (infecção pelo coronavírus de localização não especificada)
- **A OMS CRIOU U07.1** (COVID-19, vírus identificado) para os **casos confirmados por laboratório** e o **U07.2** (COVID-19, vírus não identificado, clínico-epidemiológico) para os casos com **diagnóstico clínico ou epidemiológico.**
- **Na mesma linha que for alocado o B34.2**, deve constar também U07.1 ou U07.2



COVID-19 X Provas de Residência

EINSTEIN 2021

Sobre o tratamento da COVID-19, é correto:

A) A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia recomenda anticoagulação terapêutica para todos os pacientes hospitalizados.

B) A cloroquina e a hidroxicloroquina são opções terapêuticas eficazes e isentas de efeitos colaterais.

C) O uso de dexametasona reduziu a mortalidade em pacientes internados que necessitavam de oxigênio suplementar, em especial naqueles que se encontravam em ventilação invasiva.

D) A ventilação não invasiva pode ser utilizada e não adiciona riscos para a equipe assistencial.

E) A análise preliminar do estudo ACTT-1 demonstrou que o Remdesivir reduziu de forma estatisticamente significativa o tempo de internação e a mortalidade em pacientes internados com comprometimento pulmonar.

IAMSPE 2021

Assinale a alternativa que apresenta os achados diagnósticos na tomografia de tórax mais frequentes na covid-19.

A) escavação e opacidade lineares

B) nódulos discretos e pavimentação em mosaico

C) linfadenopatia e escavação

D) opacidades em vidro fosco e distribuição bilateral

E) derrame pleural e consolidação

SANTA CASA SP 2021

Uma das características mais intrigantes da pandemia por covid-19 é o comportamento da doença em crianças. Em relação à síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica associada à covid-19 (SIM-P), assinale a alternativa correta.

A) Desde os primeiros relatos na Europa, os lactentes têm sido os mais frequentemente acometidos.

B) A terapia de escolha nesses casos é a base de uso precoce de ivermectina e azitromicina.

C) Está associada a taxas de letalidade acima de 10%.

D) Intensa replicação viral é um achado frequente nesses casos, com a maioria apresentando RT-PCR positivo para SARS-CoV-2.

E) Alterações cardiovasculares e gastrointestinais são frequentemente observadas nesses casos.

SUS BAHIA 2021

Mulher, 32 anos de idade, gestante de 37 semanas, primigesta, sem comorbidades, vem realizando pré-natal regularmente. Ligou para o Telecoronavírus - serviço telefônico de apoio, criado durante a pandemia, para melhor esclarecimento ao cidadão sobre a necessidade, ou não, de avaliação médica presencial em caso de suspeita de infecção pelo Sars-CoV-2, - pois vem apresentando tosse seca há 5 dias e apresentou febre de 38,0ºC ontem, sem outras queixas. Relata que teve contato com o tio há cerca de uma semana, que também está com um quadro gripal. Indique o melhor exame disponível para análise da infecção nessa paciente.

A) Sorologia IGM para COVID-19.

B) Sorologia IGG para COVID-19.

C) Teste rápido para COVID-19.

D) PCR (swab nasofaríngeo) para Sars-CoV-2.

SUS SP (2021)

O conhecimento atual sobre o Sars-CoV-2 permite afirmar que:

A) a forma de transmissão mais importante é o contato com superfícies contaminadas.

B) a transmissão por aerossóis se dá principalmente em ambientes fechados e mal ventilados.

C) o uso de máscara protege integralmente as pessoas.

D) a transmissibilidade independe da umidade relativa do ar de um determinado ambiente.

E) uma de suas características é a de provocar a COVID-19, uma das doenças com maior taxa de letalidade que se conhece.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2. VARÍOLA DOS MACACOS

Conceitos Iniciais

- A varíola do **MACACO**, transmitida pelo vírus **MONKEYPOX** (gênero Orthopoxvirus | família Poxviridae), é uma infecção **VIRAL** rara semelhante à varíola **HUMANA.**
- O nome monkeypox se origina da descoberta inicial do vírus em macacos em um laboratório dinamarquês em 1958. O primeiro caso humano foi identificado em uma criança na República Democrática do Congo em 1970.

- É considerada uma **ZOONOSE VIRAL** (o vírus é transmitido aos seres humanos a partir de animais) com sintomas muito semelhantes aos observados em pacientes com varíola humana, embora clinicamente menos grave. Apesar do nome associado a macacos, **O VÍRUS PODE SER TRANSMITIDO POR OUTROS ANIMAIS**, que seriam reservatórios. Acredita-se que os reservatórios são os **PEQUENOS ROEDORES** que habitam as florestas tropicais da África.
- O **período de incubação** é geralmente de 6- 13 dias, mas pode variar de 5-21 dias, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

De um modo geral, a varíola dos macacos é transmitida por **TRANSMISSÃO RESPIRATÓRIA**, mas as características de casos suspeitos apontam para **CONTATO COM FLUÍDOS** também como fonte. A transmissão de um indivíduo para outro ocorre de modo ineficaz e acredita-se que ocorra principalmente por meio de **GRANDES GOTÍCULAS RESPIRATÓRIAS VIA CONTATO DIRETO E PESSOAL PROLONGADO.**

- A agência de saúde britânica fez um alerta sobre os casos serem diagnosticados principalmente em **HOMENS QUE FAZEM SEXO COM HOMENS**, pedindo para que esses grupos estejam alertas para quaisquer erupções ou lesões incomuns na pele e, se for o caso, procurem imediatamente atendimento médico. Em Portugal, por exemplo, os casos foram detectados em clínicas de detecção de ISTs com lesões na genitália.
- Vale lembrar que em 1973 a OPAS emitiu declaração de erradicação da varíola nas Américas e, **EM 1980 HOUVE A DECLARAÇÃO PELA OMS DA ERRADICAÇÃO DA DOENÇA NO MUNDO**. Com isso, foi estabelecido a **NÃO OBRIGATORIEDADE DA VACINAÇÃO CONTRA A VARÍOLA NO BRASIL**. Veremos mais detalhes adiante.

Vacina

Vamos entender alguns conceitos...

VARICELA ("Chickenpox")

- ✓ Tem vacina no SUS e redes particulares

VARÍOLA ("Smallpox")

- ✓ Existe vacina, mas não é usada no Brasil desde a erradicação.

VARÍOLA DOS MACACOS ("Monkeypox")

- ✓ Não existe vacina específica, apenas uma possível proteção cruzada com a vacina da varíola usual/humana

Sim... E o que eu tenho que saber? Vamos lá!

- ✓ A vacinação contra a varíola humana foi obrigatória até o ano de 1975 (a doença foi considerada erradicada em 1980). Ou seja, quem nasceu a partir de 1976 NÃO recebeu a vacina!
- ✓ É uma vacina de **VÍRUS VIVO**, que exige os mesmos cuidados como qualquer outra.
- ✓ **EXERCE PROTEÇÃO POR 3-5 ANOS SEM AS DOSES DE REFORÇO**. Ou seja, mesmo quem nasceu antes de 1976 e tomou a vacina, **NÃO ESTÁ MAIS PROTEGIDO.**
- ✓ Curiosidade que pode cair: a depender da vacina aplicada, também pode deixar uma marca na pele, assim como a BCG. Veja mais detalhes abaixo!

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a varíola dos macacos (monkeypox) uma **EMERGÊNCIA DE SAÚDE GLOBAL EM JULHO/2022.**

E EXISTE OU NÃO EXISTE VACINA ESPECÍFICA?

NÃO! O que temos são **TRÊS VACINAS CONTRA A VARÍOLA HUMANA**, que podem ser usadas contra a varíola dos macacos:

MVA-BN (!)

- Desenvolvida pelo laboratório dinamarquês Bavarian Nordic, é feita de um **VÍRUS VIVO, MAS QUE NÃO SE REPLICA**. É uma vacina de terceira geração.
- A vacina foi aprovada no início de Julho/2022 contra a doença na União Europeia, onde já era autorizada contra a varíola humana e é conhecida como Imvanex. Também já tinha aprovação nos Estados Unidos – onde é registrada como Jynneos – e no Canadá, onde é chamada de Imvamune.
- Geralmente, é aplicada em duas doses antes da exposição ao vírus, com quatro semanas de diferença entre as doses.
- No Reino Unido e nos Estados Unidos, também pode ser dada dentro de 4 dias após o contato com alguém infectado, em dose única. A vacina também pode ser aplicada de 5 a 14 dias após o contato, mas, nesses casos, pode apenas ajudar a reduzir os sintomas, e não a evitar a doença, segundo o Centro de Controle de Doenças (CDC) dos EUA.
- Diferente da vacina "ACAM2000" (veja logo abaixo), **NÃO HÁ LESÃO NO LOCAL DA VACINA** e nem risco de o vírus se espalhar para outras partes do corpo ou outras pessoas.
- Quem recebe a vacina **SÓ É CONSIDERADO IMUNIZADO DUAS SEMANAS APÓS A SEGUNDA DOSE**. Dados reunidos de estudos em animais na África sugerem que a vacina tem pelo menos 85% DE **EFETIVIDADE PARA PROTEGER CONTRA A VARÍOLA DOS MACACOS**, segundo o CDC.
- Reações adversas incluem reações no local da injeção, como dor, inchaço e vermelhidão. Pessoas com alergia grave a qualquer componente da vacina (gentamicina, ciprofloxacina, proteína do ovo) não devem receber esta vacina.
- Nos Estados Unidos, só é aprovada para maiores de 18 anos.

HÁ PREVISÃO DA CHEGADA DESTA VACINA EM SETEMBRO/22 NO BRASIL. Apenas profissionais de saúde que manipulam as amostras recolhidas de pacientes e pessoas que tiveram contato direto com doentes serão vacinados. **A PREVISÃO É DE QUE O ESQUEMA DE VACINAÇÃO SEJA FEITO EM DUAS DOSES, COM INTERVALO DE 30 DIAS ENTRE ELAS.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ACAM2000

- Desenvolvida pela Sanofi contra a varíola humana, hoje é fabricada pelo laboratório americano Emergent BioSolutions. Nos Estados Unidos, tem aprovação para a varíola dos macacos. É considerada uma vacina de segunda geração.
- É uma vacina feita com o vírus "Vaccinia" vivo, que tem capacidade de se replicar. Após a aplicação, uma lesão se desenvolve no local.
Apesar de ser feita com vírus vivo, ela não é capaz de causar a varíola humana.
- É dada em **DOSE ÚNICA;** o indivíduo que recebe a vacina é **CONSIDERADO IMUNIZADO DENTRO DE 28 DIAS.**
- Não pode ser aplicada em pessoas com alguns problemas de saúde, incluindo: problemas no sistema imunológico congênitos ou adquiridos, pessoas vivendo com HIV (independentemente do estado imunológico), problemas de pele como dermatite atópica ou eczema nem em mulheres grávidas.
- Também não deve ser dada a quem tem alergia aos componentes da vacina, doenças cardíacas, doenças nos olhos tratadas com esteroides tópicos ou a crianças com menos de 12 meses.
- Reações adversas incluem dor no local da injeção, inchaço e vermelhidão, febre, irritação na pele, inchaço dos linfonodos (gânglios); e complicações da aplicação inadvertida.

LC16

- Foi desenvolvida pelo laboratório KM Biologics, do Japão, e licenciada para uso em 1975. É uma vacina de terceira geração, construída para ajudar na erradicação da varíola humana na década de 80.
- É feita com o vírus atenuado da varíola humana, com capacidade mínima de replicação. Por isso, deve ser usada com cautela em pessoas com imunodeficiência, dermatite atópica, alergia aos componentes da vacina ou em terapia de imunossupressão. Não há dados de segurança de uso em mulheres grávidas.
- É a única aprovada para crianças de todas as idades.
- Efeitos adversos leves incluem inchaço dos gânglios (linfonodos), febre, fadiga, erupção cutânea, vermelhidão e/ou inchaço no local da aplicação e dor nas articulações. Nenhum evento adverso grave foi relatado.
- Já se mostrou protetora contra a varíola dos macacos em modelos animais e foi capaz de estimular uma resposta imune à doença em estudos com humanos.

Alguns países já estão vacinando parte de suas populações contra a monkeypox:
- **Canadá:** autorizou a aplicação da MVA-BN (Imvamune) em adultos com 18 anos ou mais que tenham alto risco de exposição.
- **Estados Unidos:** está aplicando a MVA-BN (Jynneos) em contatos de pessoas infectadas e contatos presumidos – pessoas que sabem que algum parceiro sexual dos últimos 14 dias foi diagnosticado com a varíola dos macacos ou que tiveram vários parceiros sexuais nos últimos 14 dias em locais com casos conhecidos.
- **União Europeia**: as primeiras 5,3 mil doses da Imvanex (como a MVA-BN é conhecida na Europa) chegaram ao bloco no fim de junho, na Espanha, onde a imunização já começou. Países como Alemanha, Holanda e Portugal também já iniciaram a vacinação.
- **Reino Unido:** o país está usando a Imvanex para imunizar homens gays, bissexuais e que fazem sexo com homens – desde que tenham múltiplos parceiros sexuais, participem de sexo grupal ou frequentem locais destinados a sexo público.

Em recomendações temporárias divulgadas no em Julho/2022 a Organização Mundial de Saúde (OMS) orienta que, em países onde há transmissão comunitária da monkeypox (caso do Brasil), as ações para interromper a transmissão devem incluir a **VACINAÇÃO DIRECIONADA DE PESSOAS COM ALTO RISCO DE EXPOSIÇÃO À DOENÇA.**
Esses grupos incluem: homens gays, bissexuais e outros homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais de saúde lidando com casos suspeitos ou confirmados, alguns profissionais de laboratório e pessoas que fazem sexo com múltiplos parceiros.
A OMS diz que os riscos e benefícios da vacinação direcionada também devem ser avaliados para **GRUPOS VULNERÁVEIS**, como **PESSOAS IMUNOSSUPRIMIDAS, CRIANÇAS E MULHERES GRÁVIDAS.**

Quadro Clínico

FEBRE, CEFALEIA E ERUPÇÕES CUTÂNEAS que começam no rosto e se espalham para o resto do corpo.

A erupção passa por diferentes estágios e pode ser semelhante às lesões de varicela ou sífilis, evoluindo para a formação de crostas, que depois caem. A **DIFERENÇA** com a varicela ou com a sífilis é a **EVOLUÇÃO UNIFORME DAS LESÕES NO MESMO DERMÁTOMO** (numa mesma região da pele, todas as lesões estão no mesmo estágio de mácula, pápula, vesícula ou crosta).

A maioria dos contaminados se recupera em algumas semanas. Porém, alguns casos graves têm sido relatados. Clinicamente, é semelhante à varíola usual; entretanto **A LINFADENOPATIA OCORRE COM MAIOR FREQUÊNCIA**. **INFECÇÃO BACTERIANA SECUNDÁRIA** da pele e dos pulmões pode ocorrer.

Nos casos descritos até agora, os sintomas de apresentação comuns incluem **LESÕES GENITAIS E PERIANAIS**, febre, linfonodomegalia e disfagia. Embora as feridas orais permaneçam uma característica comum, a **DISTRIBUIÇÃO ANOGENITAL** local da erupção cutânea às vezes aparece primeiro sem se espalhar consistentemente para outras partes do corpo. Esta apresentação inicial de uma erupção genital ou perianal em muitos casos sugere o contato físico próximo como a via provável de transmissão durante o contato sexual.

Diagnóstico Diferencial

- Varicela/Zooster
- Herpes Simples
- Impetigo
- Sífilis
- Molusco Contagioso

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Diagnóstico

- Cultura, **PCR (coleta de fluidos – SWAB)**, imuno-histoquímica ou microscopia eletrônica

Tratamento

SUPORTE CLÍNICO E MANEJO DE COMPLICAÇÕES!

E os ANTIVIRAIS?

Devido à oferta limitada de antivirais, **SEU USO PODE SER CONSIDERADO COMO TRATAMENTO PARA AQUELES EM RISCO DE DOENÇA GRAVE**, ou aqueles que apresentam ou desenvolvem **MPX GRAVE.**

O **TECOVIRIMAT** é licenciado para o tratamento de varíola, MPX, varíola bovina e complicações da imunização com vaccínia. É um medicamento que inibe a formação do envelope do virus monkeypox através do alvo da proteína viral p37. É administrada duas vezes ao dia, por 14 dias. Uma formulação intravenosa foi aprovada pelo FDA-USA no dia 19 de maio de 2022. Os efeitos colaterais relatados incluem cefaleia, náusea, dor abdominal e vômitos.

O **BRINCIDOFOVIR** é aprovado para o tratamento da varíola e demonstrou ter atividade antiviral contra vírus de DNA de fita dupla, incluindo poxvírus. Ele inibe a replicação do vírus da MPX inibindo a síntese de DNA mediada pela polimerase e está disponível como um comprimido oral ou suspensão administrada a pacientes em duas doses com 1 semana de intervalo. Os efeitos colaterais relatados deste medicamento incluem elevação das transaminases, diarreia, náusea, vômito e dor abdominal. Não é recomendado em mulheres gestantes devido ao risco de toxicidade fetal.

O **CIDOFOVIR** é aprovado para o tratamento de citomegalovírus. Inibe a replicação do vírus MPX pela inibição da DNA polimerase e é administrado por via intravenosa. Foram relatadas toxicidade renal e anormalidades eletrolíticas associadas ao cidofovir.

O **NIOCH-14** é um composto quimicamente sintetizado que está sendo desenvolvido pelo Centro Estadual de Pesquisa em Virologia e Biotecnologia Vector desde 2001. É um análogo do tecovirimat com atividade comparável contra ortopoxvírus. Mostrou redução significativa da produção de vírus nos pulmões e animais infectados 7 dias após a infecção quando comparados com controles. Devido ao pequeno número de pacientes tratados, a eficácia clínica dessa terapêutica para MPX ainda é incerta.

E a IMUNOGLOBULINA?

A imunoglobulina vacinal (VIG) é composta por anticorpos de indivíduos inoculados com a vacina contra a varíola. Não se sabe se uma pessoa com exposição à MPX ou com infecção grave se beneficiaria da VIG – caso usada, ainda deve ser em contexto de pesquisa clínica com coleta prospectiva de dados.

Isolamento

Isolamento de **CONTATO E RESPIRATÓRIO**, enquanto houver lesões ativas.

> O isolamento é feito por **21 dias** ou até **desaparecimento das crostas!**

Recomendações da SBU e da SBI em relação à Monkeypox:

- ✓ Por tratar-se de **DOENÇA DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA**, a SBU e a SBI recomendam que, diante de suspeita, que se acione a Vigilância Epidemiológica de cada região para orientações quanto à coleta de amostra e análise laboratorial, e, sempre que possível, seja feito um registro fotográfico das lesões.
- ✓ O paciente deve ser tratado com base no seu quadro clínico e **DEVE SER COLOCADO EM ISOLAMENTO OU OBSERVAÇÃO E ACONSELHADO A EVITAR CONTATO COM OUTRAS PESSOAS ENQUANTO TIVER LESÕES DE PELE, INCLUINDO AS COM CROSTAS, POIS TAMBÉM SÃO INFECTANTES.**
- ✓ **EM CASO DE QUALQUER SINAL OU SINTOMA, O ACONSELHAMENTO É EVITAR CONTATOS PRÓXIMOS COM OUTRAS PESSOAS** e procurar um serviço de atendimento médico.

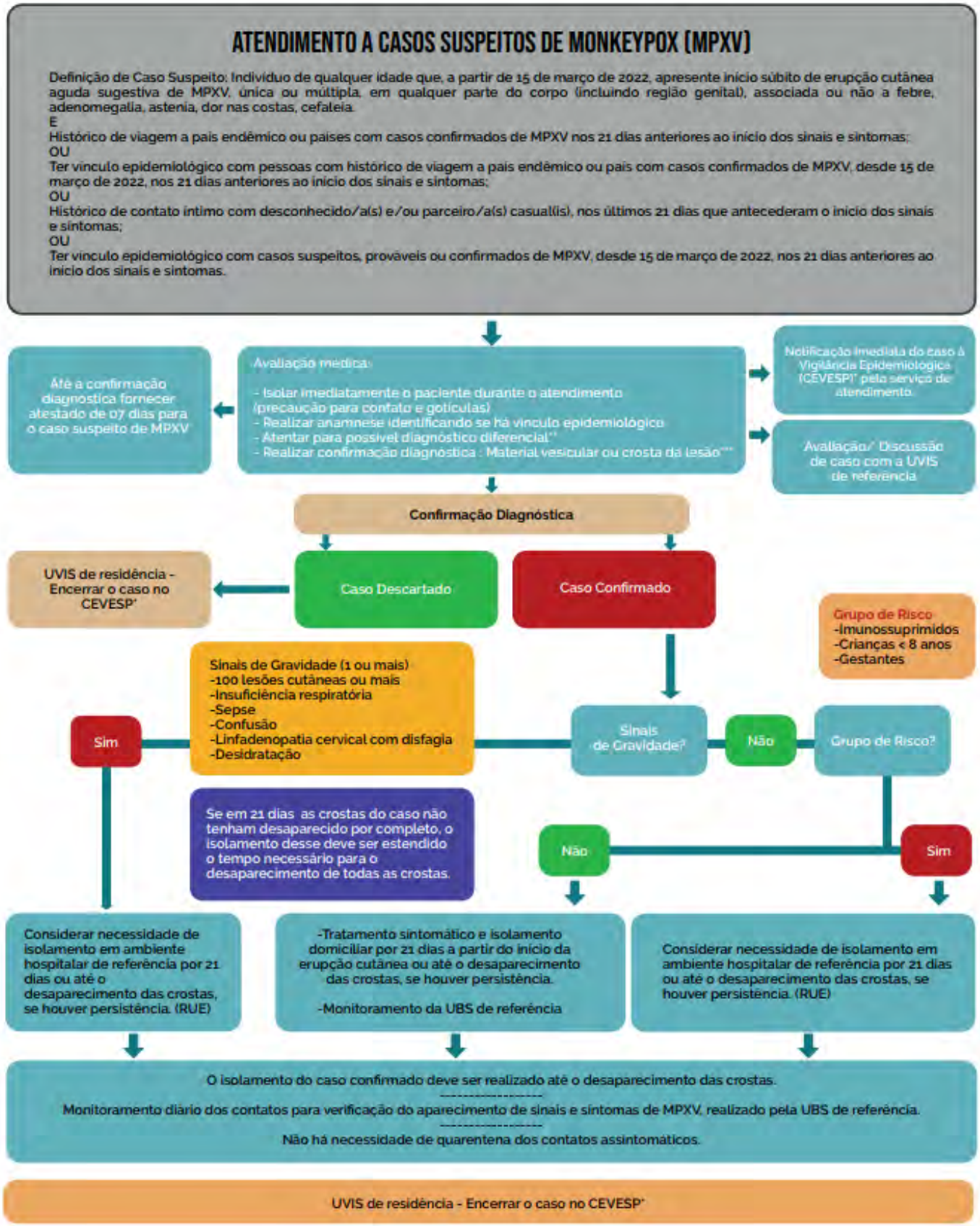
As gestantes fazem parte do **GRUPO DE RISCO**. Ainda que haja escassez de estudos a respeito, já se sabe que existe aumento na morbidade e mortalidade materna e perinatal, com **RISCOS AUMENTADOS DE ABORTO ESPONTÂNEO, ÓBITO FETAL E PARTO PREMATURO**.

Trata-se de doença transmitida por vírus e, portanto, de resolução espontânea, ainda que arrastada. Pode-se lançar mão de medicamentos para alívio de sintomas (febre, dor, antibióticos para infecções secundárias das lesões, etc) **E O USO DE ANTIVIRAIS DEVE SER RECOMENDADO APENAS EM CASOS GRAVES E MUITO ESPECÍFICOS**, pois ainda não há dados substanciais sobre riscos e benefícios do uso na gestação.

A gestante infectada **PODE TRANSMITIR A DOENÇA PARA O FETO OU POR VIA DIRETA NO MOMENTO DO PARTO**, caso haja lesões perineais e pós-parto, portanto, é preciso ter cuidado. A via de parto deve ser **INDIVIDUALIZADA**, com base nas indicações obstétricas e na decisão da paciente. **É PROVÁVEL QUE A TRANSMISSÃO TRANSPLACENTÁRIA SEJA POSSÍVEL**, podendo o feto já estar infectado antes do nascimento. Dessa forma, a cesariana não traria benefícios → esta deve ser ponderada em caso de lesões genitais/perineais ativas. O clampeamento do cordão umbilical deve permanecer como de forma habitual: tardio.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Fluxograma de Atendimento (Prefeitura de SP)



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

FLUXOGRAMA PARA ATENDIMENTO DE CASOS DE MONKEYPOX EM SERVIÇOS DE SAÚDE PÚBLICO E PRIVADO

*TODOS OS CASOS DEVEM SER NOTIFICADOS E ENCERRADOS NO CEVESP:

https://cevesp.saude.sp.gov.br/notifica/monkeypox

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

É fundamental uma investigação clínica e/ou laboratorial para descartar possíveis outras causas. Fazem diagnóstico diferencial para MPXV as seguintes causas comuns de erupção cutânea aguda: varicela, escabiose, herpes zoster, sarampo, rubéola, zika, dengue, Chikungunya, herpes simples, infecções bacterianas da pele, infecção gonocócica disseminada, sífilis primária ou secundária, cancroide, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, molusco contagioso (poxvírus), reação alérgica.

***CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA:

a) Coleta de Fluido das Lesões (SWAB) – RT-PCR Materiais necessários: 2 bisturis descartáveis com lâmina nº 10 ou 2 agulhas 13x0.45mm; 4 tubos estéreis de rosca com O'ring (tipo criotubo) 1,5-2mL; 4 a 8 swabs sintéticos para coleta

b) Coleta de Lesão Seca – RT-PCR Materiais necessários: 2 agulhas 13x0.45mm; 4 tubos estéreis de rosca com O'ring (tipo criotubo) 1,5-2mL.

Vale ressaltar que é importante seguir as recomendações de cada serviço! Discuta com o SCIH (serviço de controle de infecção hospital) da sua unidade para saber qual a recomendação local!

A imensa maioria dos casos fará seguimento em unidades mais básicas, com seguimento domiciliar, mas **é IMPORTANTE ESTAR ATENTO A ALGUNS CRITÉRIOS DE GRAVIDADE:**

Sinais de Gravidade (1 ou mais):

- ✓ 100 lesões cutâneas ou mais
- ✓ Insuficiência respiratória
- ✓ Sepse.
- ✓ Confusão mental
- ✓ Linfadenopatia cervical/disfagia.
- ✓ Desidratação

Escore de Gravidade (OMS):
Leve: até 25 lesões de pele
Moderada: 25-99 lesões
Grave: 100-250 lesões
Crítico: mais de 250 lesões

E grupos que exigem maior atenção/grupos de risco, pois também ainda temos dados escassos nessas populações:

- ✓ Imunossuprimidos
- ✓ Crianças < 8 anos
- ✓ Gestantes

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3. SÍNDROMES DE TRANSMISSÃO SEXUAL

Quais as possibilidades?

(1) Síndrome do CORRIMENTO GENITAL/URETRAL

- ✓ Trato Genital Inferior
  - ➢ Vulvovaginites
  - ➢ Cervicites
- ✓ Trato Genital Superior
  - ➢ DIP

(2) Síndrome da ÚLCERA GENITAL

(3) Síndrome da VERRUGA GENITAL

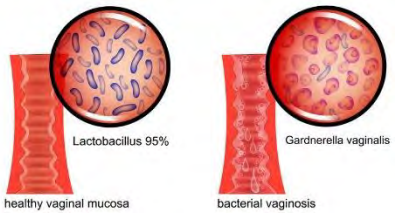
1. Vulvovaginites

Mais comuns: vaginose > candidíase > tricomoníase

Vaginose Bacteriana

Agente:

- **POLIMICROBIANA!**
  - ✓ **GARDNERELLA VAGINALIS**
  - ✓ Bacterioides sp
  - ✓ Mobiluncus sp
  - ✓ Mycoplasma hominis
  - ✓ Peptoestreptococcus sp



Quadro Clínico:

- **METADE É ASSINTOMÁTICA!**
- **ODOR:** fétido, piora após o coito e menstruação
- **CORRIMENTO:** acinzentado e homogêneo

Diagnóstico:

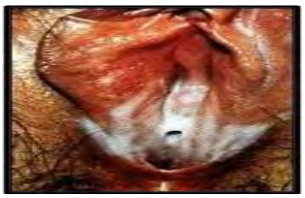
→ **CRITÉRIOS DE AMSEL** (3 dos 4)

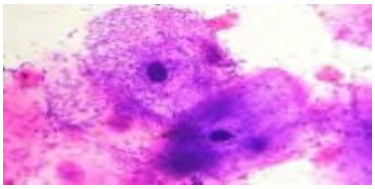
(1) Corrimento branco-acinzentado, fino, homogêneo

(2) pH vaginal > 4,5

(3) Teste das aminas (Whiff) positivo

(4) Microscopia direta: clue-cells





De acordo com o MS, o PADRÃO-OURO PARA DIAGNÓSTICO é o GRADIENTE DE NUGENT (GRAM) = número de bactérias e lactobacilos patogênicos (escore ≥ 7).

Tratamento:

- **METRONIDAZOL** 250MG 2CP VO 12/12H **7 DIAS OU**
- **METRONIDAZOL** CREME VAGINAL 100MG/G 1X/NOITE **5 DIAS**

- **NÃO PRECISA TRATAR PARCEIRO!**

- **A PRESENÇA ISOLADA DE GARDENERELLA NÃO INDICA O TRATAMENTO.**

- **EVITAR ÁLCOOL DURANTE O TRATAMENTO E ATÉ 24H APÓS O SEU TÉRMINO (EFEITO ANTABUSE)**

SE RECORRENTE:

- **METRONIDAZOL GEL 10 DIAS + ÁCIDO BÓRICO 21 DIAS + METRONIDAZOL GEL 2X/SEMANA 4-6 MESES** → esquema promissor segundo o MS, mas que ainda requer validação com estudo prospectivo randomizado.

E NA GRAVIDEZ E PUERPÉRIO?

- **TEM QUE TRATAR!**
  - Segundo o MS, o metronidazol pode ser usado!

Candidíase

Agente:

- **CANDIDA SP.**
  - Principalmente **ALBICANS**

- **Se de repetição (4 ou + episódios/ano):**
  - Desconfiar de não-albicans

Fatores de Risco:

- Gravidez, obesidade, ACO de alta dose de estrogênio, corticoide, imunossupressão, hábitos de higiene, vestuário, antibióticos, DM descompensado

Quadro Clínico:

- **SINAIS INFLAMATÓRIOS: PRURIDO (!)**, disúria, dispareunia, edema, hiperemia
- **ODOR:** sem odor
- **CORRIMENTO:** grumoso, branco, aderido

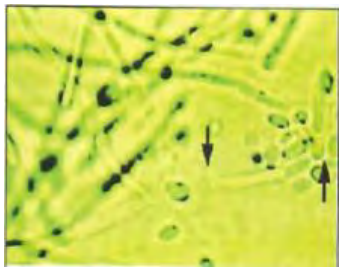
Diagnóstico:

(1) Prurido, corrimento branco aderido, em nata

(2) pH vaginal < 4,5 **(!)**

(3) Teste das aminas (Whiff) negativo

(4) Microscopia direta: hifas e seudo-hifas.



Tratamento:

- **MICONAZOL** CREME 2% LOCAL **7 NOITES OU**
- **NISTATINA** CREME 100.000UI LOCAL POR **14 NOITES OU**

DETALHE: orientar abstinência sexual durante o tratamento para aumentar a eficácia da medicação.

- **FLUCONAZOL** 150MG VO **DU**
- **ITRACONAZOL** 100MG 2CP VO 12/12H **1 DIA**

SE RECORRENTE (≥ 4/ANO):

- **FLUCONAZOL D1, D4 e D7 OU**
- **ITRACONAZOL** 100mg 2cp VO 12/12h **1 dia OU**
- **MICONAZOL** creme **10-14 dias**

+

- **FLUCONAZOL** 150mg 1x/semana por **6 meses OU**
- **MICONAZOL** creme 2x/semana por **6 meses OU**
- **ÓVULO VAGINAL** 1x/semana por **6 meses**

- **TRATAR PARCEIRO SOMENTE SE MANIFESTAÇÕES** (ex: balanopostite)

- **O ACHADO ISOLADO DE CANDIDA NÃO INDICA O TRATAMENTO.**

E NA GRAVIDEZ?

- **FAZER TRATAMENTO TÓPICO!**

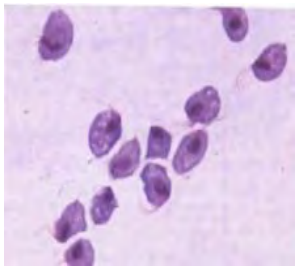
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tricomoníase

Agente: TRICHOMONAS VAGINALIS
Se tem trichomonas, houve contato sexual!

Quadro Clínico:
- SINAIS INFLAMATÓRIOS: irritação, hiperemia, prurido, **COLPITE (COLO EM FRAMBOESA/ASPECTO TIGROIDE)**
- ODOR: fétido
- CORRIMENTO: abundante, bolhoso, purulento

Diagnóstico:
(1) Corrimento amarelo-esverdeado, bolhoso, colo em framboesa
(2) pH > 5
(3) Teste das aminas (Whiff) pode estar positivo
(4) Microscopia direta: protozoário móvel



Obs: corrimento bolhoso também pode estar presenta na vaginose!

Tratamento:
- **METRONIDAZOL** 250MG 2CP 12/12H VO **7 DIAS ou 2G DU**
- **CDC:** tinidazol e secnidazol são opções

- **NÃO PODE CREME E NÃO PODE CLINDAMICINA!**

- **O ACHADO ISOLADO DE TRICHOMONAS INDICA O TRATAMENTO!** Se tem trichomonas, houve contato sexual!

Tratamento:
- **METRONIDAZOL** 400MG, 5COMP VO, **DU OU**
- **METRONIDAZOL** 250MG 2CP VO 12/12H **7 DIAS**

- **CONVOCAR PARCEIRO E TRATAR PARCEIRO (!)** +

- **RASTREAR OUTRAS DST (!)**

E NA GRAVIDEZ E PUERPÉRIO?
- **TEM QUE TRATAR!**
  - Segundo o MS, o metronidazol pode ser usado!

Ilustrando...

Candidíase | Tricomoníase | Vaginose

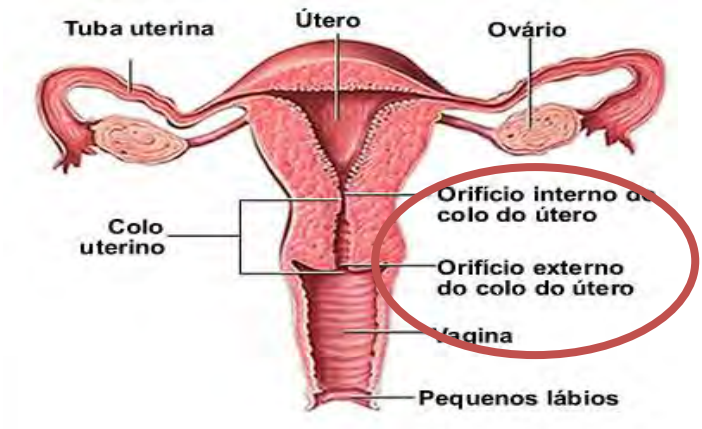
Diagnóstico Diferencial...

VAGINITE DESCAMATIVA
- Corrimento purulento
- pH alcalino
- Predomínio de células profundas, basais e parabasais,
- ↑PNM
- Flora vaginal tipo 3 (cocos gram positivos).
- Tratamento com clindamicina creme local a 2% 5g 7 dias.

VAGINOSE CITOLÍTICA
- Leucorreia
- Prurido
- pH < 4,5
- Sem patógenos a microscopia.
- Aumento de lactobacilos e citólise.
- Tratamento com ducha vaginal e alcalinização com bicarbonato.

VAGINITE ATRÓFICA
- Corrimento amarelado
- Prurido
- pH > 5
- Sem patógenos à microscopia
- ↑PNM (!) e de células basais/parabasais.
- Tratamento com estrogênio tópico.

2. Cervicites



- **ABAIXO** DO ORIFÍCIO **EXTERNO: CERVICITE**
- **ACIMA** DO ORIFÍCIO **INTERNO: DIP**

Agentes:
- **GONOCOCO E CLAMÍDIA**

Fatores de Risco:
- Transmissão sexual (DST clássica)
- Coitarca precoce
- IST/DIP prévias
- Parceiro com IST

Clínica/Diagnóstico:
- **CORRIMENTO CERVICAL PURULENTO, COLO HIPEREMIADO, FRIÁVEL, SINUSORRAGIA E DISPAREUNIA.**

Tratamento:
- **CEFTRIAXONE** 500MG IM **DU +**
- **AZITRO** 500MG, 2CP **VO DU OU**
- **DOXICICLINA** 100MG VO, 2X/DIA, **7 DIAS**

Complicação:
- **DIP**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3. Uretrites

"TUDO IGUAL A CERVICITE!"

Clínica:

- CORRIMENTO URETRAL PURULENTO

Tratamento:

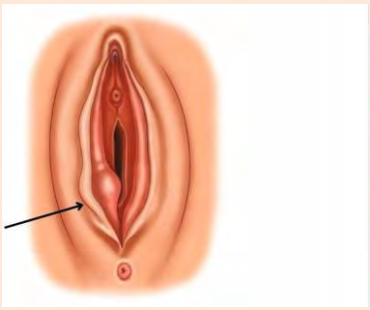
GRAM DISPONÍVEL? DIPLOCOCO GRAM NEGATIVO INTRACELULAR

- Negativo: trata clamídia
- Positivo: trata gonococo e clamídia

GRAM NÃO DISPONÍVEL? TRATA GONOCOCO E CLAMÍDIA!

E A BARTOLINITE? Já foi questão da USP!

Conceito: INFECÇÃO NA GLÂNDUA DE BARTOLIN
Agentes: GONOCOCO, CLAMÍDIA E OUTROS
Clínica: DOR IMPORTANTE
Conduta: DRENAGEM (↑recorrência), **MARSUPIALIZAÇÃO** ou **BARTOLINECTOMIA.**



4. Doença Inflamatória Pélvica (DIP)

Qualquer espectro clínico que se manifeste acima do orifício interno, é considerado como DIP! Ex: endometrite, salpingite...

Agentes:

- **GONOCOCO E CLAMÍDIA** (agentes primários) e depois **POLIMICROBIANA**

Fatores de Risco:

- IST prévia, coitarca precoce, tampão, ducha, múltiplos parceiros

Diagnóstico:

3 MAIORES + 1 MENOR OU 1 ELABORADO

(3) Critérios Maiores → "as 3 dores"
- Dor hipogástrica
- Dor anexial
- Dor à mobilização do colo

(1) Critérios Menores → "sinal de infecção clínica ou laboratorial"
- Febre, leucocitose, VHS/PCR↑, cervicite...
- Comprovação de gonococo, clamídia ou micoplasma

(1) Critérios Elaborados → "vejo a doença"
- Endometrite na biópsia
- Abscesso tubo-ovariano ou no fundo de saco (USGTV/RNM)
- DIP na laparoscopia

Tratamento:

Classificando...

CLASSIFICAÇÃO DE MONIF:

- **Estágio 1:** sem peritonite
- **Estágio 2:** com peritonite
- **Estágio 3:** oclusão de trompa/abscesso tubo-ovariano
- **Estágio 4:** abscesso > 10cm ou roto

Tratando...

- **Ambulatorial: estágio 1** (sempre reavaliar em 48-72h)
- **Hospitalar: estágios 2, 3 e 4.**
- **Hospitalar:** gravidez, ausência de melhora após 72h, intolerância ou baixa adesão ao tratamento, estado geral grave (febre, vômitos), dificuldade na exclusão de emergência cirúrgica (apendicite, ectópica), imunocomprometidos

ATENÇÃO!
No estágio 4, o tratamento, além de hospitalar, também é cirúrgico.

Pacientes especiais → NÃO ESQUEÇA!

- Gestantes
- Imunocomprometidos
- Sem melhora após 72h

} **SEMPRE HOSPITALAR!**

Esquemas:

→ Tratamento Ambulatorial:

- **CEFTRIAXONE** 500MG IM **DU +**
- **METRONIDAZOL** 400-500MG 12/12H VO **14 DIAS +**
- **DOXICICLINA** VO 12/12H **14 DIAS**

→ Tratamento Hospitalar:

- **CEFTRIAXONE** 1G IV **14 DIAS +**
- **METRONIDAZOL** 400MG IV 12/12H **14 DIAS +**
- **DOXICICLINA** 100MG 12/12H VO **14 DIAS OU**
- **CLINDAMICINA** 900MG 8/8H IV **+**
- **GENTAMICINA** 2MG/KG IV (ataque) + 1,5MG/KG 8/8H (manutenção)

NÃO SE ESQUECER DE CONVOCAR, TRATAR PARCEIRO E RASTREAR DST (!)

Tratamento Cirúrgico → Quando?

- **FALHA DO TRATAMENTO CLÍNICO**
- **MASSA PÉLVICA QUE PERSISTE OU AUMENTA, APESAR DO TRATAMENTO**
- **SUSPEITA DE ROTURA DE ABSCESSO TUBO-OVARIANO**
- **ABSCESSO DE FUNDO DE SACO DE DOUGLAS**
- **HEMOPERITÔNIO**

Tratamento/Situações Especiais:

- **Parceiros dos últimos 2 meses: TRATAR** com **CEFTRIAXONE** 500mg IM + **AZITROMICINA 1G** VO **DU**
- **Adolescentes: NÃO REQUEREM INTERNAÇÃO DE ROTINA**
- **Gestantes: INTERNAÇÃO COM ATBTERAPIA IV**
- **Usuárias de DIU: NÃO HÁ NECESSIDADE DE REMOÇÃO IMEDIATA.** Se ausência de melhora com o tratamento, retira, caso há tenham sido feitas 2 doses de ATB (para evitar translocação bacteriana na retirada).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

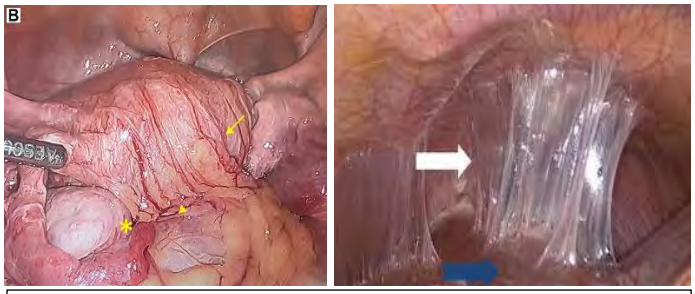
Complicações:

PRECOCES

- **ABSCESSO TUBO-OVARIANO**
- **FASE AGUDA DA SÍNDROME DE FITZ HUGH CURTIS:** exsudato purulento na cápsula de Glisson (fígado)
- **MORTE**

TARDIAS

- **DISPAREUNIA**
- **DOR PÉLVICA CRÔNICA**
- **INFERTILIDADE**
- **PRENHEZ ECTÓPICA**
- **FASE CRÔNICA DA SFHC:** aderências em corda de violino na cápsula de Glisson



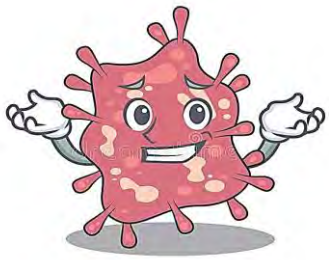
Síndrome de Fitz Hugh Curtis

Considerações Finais:

Valorizar a clínica e o exame físico
Correlacionar com o B-HCG quantitativo Lembre que gravidez ectópica é diagnóstico diferencial!
Se tratamento ambulatorial: SEMPRE REAVALIAR em 48-72h
Se dúvida: internar e fazer avaliação evolutiva comparativa
USGTV: é peça-chave no diagnóstico de complicações
LAPAROSCOPIA: é diagnóstica e terapêutica nos casos de massa pélvica que permanecem ou aumentam de tamanho apesar de ATBterapia.

5. Úlceras Genitais

TRÊS PERGUNTAS PRÁTICAS PARA O DIAGNÓSTICO!



Múltiplas?

- **Sim:** herpes, cancro mole, donovanose
- **Não:** sífilis, linfogranuloma

Dolorosas?

- **Sim:** herpes (base limpa), cancro mole (base suja)
- **Não:** sífilis, linfogranuloma, donovanose

Adenopatia com fistulização?

- **Sim:** cancro mole (único orifício), linfogranuloma (múltiplos orifícios)
- **Não:** herpes, sífilis, donovanose*

(*) Não configura adenopatia, na verdade. São os corpúsculos de Donovan.

Sífilis

Agente:

- **TREPONEMA PALLIDUM**

Formas Clínicas:

→ **Primária: CANCRO DURO** (ÚNICA, INDOLOR, QUE SOME SOZINHA)

→ **Secundária: CONDILOMA PLANO** (principalmente mãos/pés), **ROSÉOLA, SÍFILIDES, MADAROSE**

→ **Terciária: GOMAS, TABES DORSALIS, ANEURISMA AÓRTICO, ARTROPATIA DE CHARCOT**

Diagnóstico Laboratorial:

- **TREPONÊMICO** (teste rápido, FTA-ABS, TPHA, EQL): **POSITIVA PRIMEIRO**
- **NÃO TREPONÊMICO** (VDRL, RPR): **POSITIVA EM 1-3 SEMANAS**

O MS RECOMENDA AMBOS PARA O DIAGNÓSTICO!

- **TREPONÊMICO REAGENTE + NÃO TREPONÊMICO REAGENTE = DIAGNÓSTICO CONFIRMADO**
  - ✓ Iniciar o tratamento com ambos positivos
  - ✓ **Ideal:** primeiro teste rápido
  - ✓ **Se discordantes:** solicitar 3º teste
- **E na gestante?**
  - ✓ **1 teste positivo: INICIAR TRATAMENTO** e aguardar o resultado do segundo teste

Obs: o padrão-ouro para diagnóstico na sífilis primária é o **EXAME EM CAMPO ESCURO** (colhe material e identifica).

Interpretando a Sorologia:

Ñ TREPONÊMICO	TREPONÊMICO	INTERPRETAÇÃO
NEGATIVO	NEGATIVO	Não é sífilis ou é janela imunológica
NEGATIVO	POSITIVO	Precoce ou curada
POSITIVO	NEGATIVO	Falso-positivo
POSITIVO	POSITIVO	Não tratada ou tratada recentemente

ATENÇÃO!

- **NÃO TREPONÊMICO (EX: VDRL)**
  - ✓ Rastreio e seguimento
- **TREPONÊMICO (EX: FTA-ABS)**
  - ✓ "Tem ou teve sífilis"

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento:

- **Primária, Secundária, Latente Recente (< 1 ano): PB 1x 2,4M UI IM**
- **Terciária/Latente Tardia (> 1 ano): PB 3x 2,4M UI IM**

- Intervalo semanal entre as doses!

- **TRATAR PARCEIRO E RASTREAR OUTRAS DST!**

Controle de cura:

- **VDRL TRIMESTRAL** 3, 6, 9 e 12 meses **(GERAL)**
- **VDRL MENSAL** até 12 meses **(GESTANTES)**

Tratamento Inadequado na Gestação:

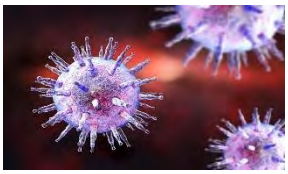
Quando?

- Incompleto ou com outra medicação que não a penicilina
- Iniciado há menos de 30 dias do parto

Se gestante alérgica a penicilina?

- **DESSENSIBILIZAÇÃO!**
- Se não der certo: estearato de eritromicina!

Herpes



Agente:

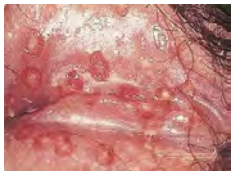
- **HERPES SIMPLEX TIPO 2 (GENITAIS)**
- **HERPES SIMPLEX TIPO 1 (ORAIS)**

Clínica/Diagnóstico:

- **VESÍCULAS (!) E ÚLCERAS DOLOROSAS E LIMPAS; ADENOPATIA DOLOROSA QUE NÃO FISTULIZA.**

- Geralmente lesões em **MÚLTIPLOS ESTÁGIOS EVOLUTIVOS!**

- Se **PRIMOINFECÇÃO: MIALGIA, ARTRALGIA, SINAIS SISTÊMICOS**... Podem estar associados!



Métodos Diagnósticos Possíveis:

- **Citologia:** citodiagnóstico de **TZANCK** (multinucleação e balonização celular)
- **Papanicolau:** inclusões virais
- **Sorologia:** elevação dos títulos em 4 semanas
- **Imunofluorescência direta:** anticorpos monoclonais

Tratamento:

PRIMOINFECÇÃO/RECORRÊNCIA:

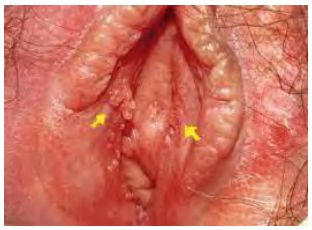
- **ACICLOVIR** 200MG 2CP 3X/DIA POR **7-10 DIAS + SINTOMÁTICOS**
- **Se recorrência:** 5 dias

SUPRESSÃO (se > 6 episódios/ano):

- **ACICLOVIR** 200MG 2CP 2X/DIA POR **6 MESES**

E NA GESTANTE?

- **IGUAL,** mas avaliar aciclovir em tratamento supressivo a partir de IG > 36 semanas para reduzir o risco de lesão ativa próximo do parto



LESÃO HERPÉTICA ATIVA CONTRAINDICA O PARTO NORMAL (indicação absoluta de cesariana). É questão clássica de prova!

Cancro Mole ou Cancroide

Agente:

- **HAEMOPHILUS DUCREYI**

Clínica/Diagnóstico:

- **MÚLTIPLAS ÚLCERAS DOLOROSAS, COM FUNDO SUJO; ADENOPATIA QUE FISTULIZA PARA UM ÚNICO ORIFÍCIO.**

Métodos Diagnósticos Possíveis:

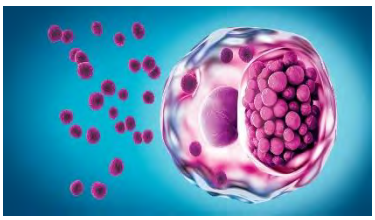
- **Bacterioscopia (GRAM ou GIEMSA):** cocobacilos gram-negativos em paliçada ou impressão digital ou disposição "em cardume de peixe" ou em cadeias isoladas.

Tratamento:

- **AZITROMICINA** 500mg 2CP VO **DU OU CEFTRIAXONE** 250MG IM **DU**

- **CONVOCAR, TRATAR PARCEIRO E RASTREAR OUTRAS DST!**

Linfogranuloma Venéreo



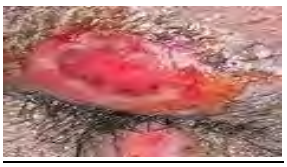
Agente:

- **CHLAMYDIA TRACHOMATIS sorotipos L1, L2 E L3**

Atenção: uretrite, cervicite e DIP = sorotipos D a K

Clínica/Diagnóstico:

- **PÁPULA/ÚLCERA INDOLOR, ADENOPATIA DOLOROSA QUE FISTULIZA (MÚLTIPLOS ORIFÍCIOS/"BICO DE REGADOR")**



Métodos Diagnósticos Possíveis:

- **Bacterioscopia (GRAM):** inclusões intracelulares
- **Teste de Frei**
- **Fixação de Complemento:** reação cruzada com outras infecções por clamídia. Se altos títulos (≥ 1:64) ou elevação em 4x em 2 semanas = doença atual
- **Imunofluorescência:** IgG > 1:64 ou IgM > 6
- **Cultura:** células McCoy ou HeLa

Tratamento:

- **DOXICICLINA** 100MG VO 12/12H **21 DIAS**
- **2ª opção: AZITROMICINA** 500MG 2CP 1X/SEMANA **21 DIAS**

- **TRATAR PARCEIRO SINTOMÁTICO COM O MESMO ESQUEMA!**

- **Parceiro assintomático: AZITRO** 500MG 2CP VO **DU OU DOXICILINA** 100MG VO 12/12H **7 DIAS**

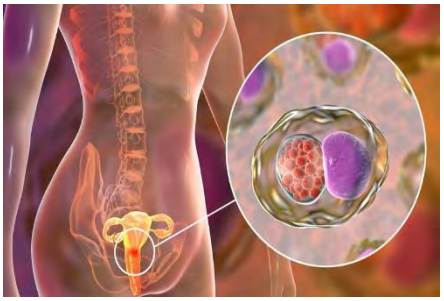
E na gestação?

- **AZITROMICINA** 500mg 2cp VO 1x/semana por **21 DIAS**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Mnemônico para Clamídia

C cervicite
L linfogranuloma
A adenite
M múltiplas fistulizações
I imunofluorescência
Di doxiciclina
A azitromicina



Donovanose

Agente:
- **KLEBSIELLA (CALYMMATOBACTERIUM) GRANULOMATIS**

Clínica/Diagnóstico:
- **ÚLCERA PROFUNDA, INDOLOR E CRÔNICA; BIÓPSIA COM CORPÚSCULOS DE DONOVAN.**

- **"QUADRO ARRASTADO QUE PARECE CÂNCER"**

- **LESÕES EM ESPELHO**

Métodos Diagnósticos Possíveis:
- **Esfregaço com coloração de Wright, Giemsa ou Leishman ou Histopatológico:** corpúsculos de Donovan (corpos intracelulares com largas células mononucleares)

Tratamento:
- **AZITROMICINA** 500mg 2P VO 1X/SEMAMA **21 DIAS OU ATÉ CICATRIZAÇÃO**
- **Segunda opção: DOXICICLINA** 100MG VO 12/12H **21 DIAS OU ATÉ CICATRIZAÇÃO**

RESUMO PARA A PROVA...

Sífilis → sem dor → sem fistulização → some
Cancro mole → com dor na úlcera → com fistulização no linfonodo
Linfogranuloma → linfonodo fistuliza (bico de regador)
Herpes → úlcera dói, mas é limpa; tem vesícula
Donovanose → úlcera crônica e indolor

ABORDAGEM SINDRÔMICA PELO MS

Em casos de escassez de métodos diagnósticos, podemos seguir o seguinte algoritmo de acordo com o MS:

ÚLCERA > 4 SEMANAS?		
NÃO		SIM
VESÍCULAS?		Tratar: - Linfogranuloma - Sífilis - Donovanose - Cancroide
SIM! Tratar: - Herpes	**NÃO!** Tratar: - Sífilis - Cancroide	

Violência Sexual

CONDUTAS BUROCRÁTICAS

- **ACOLHIMENTO** à vítima

- **PACIENTE:** direito a lavrar um BO e de se submeter ao exame de corpo de delito

- **PROFISSIONAL DE SAÚDE:** comunicar à autoridade policial em caso de indícios ou confirmação do crime de estupro (Portaria 2.561 de Setembro/2020)

- **NOTIFICAÇÃO** compulsória imediata ao SINAN

- **NOTIFICAÇÃO** ao Conselho Tutelar ou Vara da Infância (criança: < 12 anos; adolescente: < 18 anos)

CONDUTAS MÉDICAS

- **PROFILAXIA IST NÃO VIRAIS** (**prazo para início: 14 dias**)

Sífilis	**PENICILINA BENZATINA** 2.400.00 U IM DU
Gonorreia	**CEFTRIAXONE** 500mg IM DU
Clamídia **Cancroide**	**AZITROMICINA** 1g VO DU
Tricomoniase	**METRONIDAZOL** 2g VO DU

Resumindo... "ABCM"
A = azitromicina;
B = benzetacil;
C = ceftriaxone
M = metronidazol

- **PROFILAXIA IST VIRAIS**

HIV **(até 72 horas)**	**ESQUEMA COMBINADO** Tenofovir + Lamivudina + Dolutegravir por **28 dias**
Hepatite B **(início até 24-48h, máximo 14 dias)**	**VACINAÇÃO:** 0, 1 e 6 meses (deltoide) **IMUNOGLOBULINA** 0,06ml/kg: (glúteo)

ANTICONCEPÇÃO DE EMERGÊNCIA

LEVONORGESTREL 1,5MG VO
(o mais rápido possível, **preferencialmente até 72h, no máximo até 5 dias**)

- **Para quem? Mulheres e adolescentes expostas a gravidez** → contato certo ou duvidoso com sêmen, independente do período do ciclo menstrual em que se encontrem, que tenham tido a primeira menstruação e que estejam antes da menopausa.

- **SÓ EM EJACULAÇÃO VAGINAL** (não vale para anal).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

E se a paciente engravidar?

É DIREITO:

- Evoluir com a gravidez
- Evoluir com a gravidez e encaminhar a criança para adoção
- Interromper a gestação

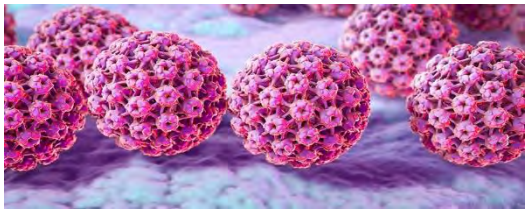
PROCEDIMENTOS DE INTERRUPÇÃO
TERMO DE RELATO CIRCUNSTANCIADO - Detalhamento de como ocorreu o agravo - Assinado pela gestante, perante dois profissionais de saúde
BOLETIM DE OCORRÊNCIA - Não há necessidade aqui!
PARECER TÉCNICO - Médico: anamnese, exame físico geral e ginecológico; avaliação do laudo USG. É necessário que haja correlação entre a idade gestacional e a data que ocorreu o evento.
TERMO DE APROVAÇÃO DE INTERRUPÇÃO - Atenção e avaliação especializada por parte da equipe multiprofissional* (*) 3 integrantes: obstetra, anestesista, enfermeiro, assistente social ou psicólogo (3 destes 5 tem que assinar)
TERMO DE RESPONSABILIDADE - Assinatura da gestante com advertência sobre os crimes de falsidade ideológica e de abortamento.
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - Linguagem acessível, declaração expressa sobre a decisão voluntária e consciente da interrupção da gravidez.

6. Verrugas Genitais

Papiloma Vírus Humano (HPV)

Características Gerais:

- **DNA VÍRUS** (família Papoviridae)
- **INFECTA EPITÉLIOS ESCAMOSOS** (lesões cutaneomucosas → "verrugas genitais" = **CONDILOMA ACUMINADO**)
- **MAIS DE 200 TIPOS** (40 acometem o trato anogenital)



3 cursos clínicos possíveis

- Ficar de forma **LATENTE** nas células: o organismo debela a infecção
- Manifestação **CLÍNICA** (verrugas)
- Manifestações **SUBCLÍNICAS** (detectadas pela colpocitologia)

Transmissão:

- **ATIVIDADE SEXUAL:** qualquer tipo
- Parto: excepcional
- RN: lesões cutaneomucosas, papilomatose recorrente de laringe

Subtipos de HPV:

MAIS ONCOGÊNICOS

- 16: carcinoma de células escamosas
- 18: adenocarcinoma

BAIXO RISCO ONCOGÊNICO

- 6 e 11: condilomas genitais, papilomas laríngeos

Prevenção da Infecção pelo HPV:

PRESERVATIVO MASCULINO E FEMININO

- Transmissão: microabrasões na mucosa ou na pele
- Proteção **PARCIAL** durante a relação sexual (existe possibilidade de contágio via contato da pele da região perineal e bolsa escrotal)

VACINA ANTI-HPV

- VLP's (Vírus-Like Particles)

BIVALENTE	QUADRIVALENTE
HPV: 16/18 **3 doses:** 0, 1, 6 meses	**HPV:** 6/11/16/18 **Meninos e Meninas 9-14 anos:** **2 doses:** 0, 6 meses **Imunossuprimidos 9-45 anos:** **3 doses:** 0, 2, 6 meses (*) **Se imunossuprimido:** requer prescrição médica

(*) Transplante de órgãos sólidos, transplantes MO, oncológicos, PVHIV

Diagnóstico:

CLÍNICO → lesões típicas **(CONDILOMA ACUMINADO,** lesões **"EXOFÍTICAS",** semelhantes a **"crista de galo")**

BIÓPSIA

Quando?

- Dúvida
- Lesões atípicas
- Sem resposta ao tratamento
- Lesões suspeitas em paciente com imunodeficiência
- Suspeita de CA

Como proceder em gestantes?

PRÉ-NATAL

Objetivo:

- Remoção das lesões

Opções:

- **ÁCIDO TRICLOACÉTICO (ATA)**
- **EXÉRESE CIRÚRGICA COM ELETROCAUTÉRIO OU TANGENCIAL (SHAVING):** grande número de lesões e/ou extensa área acometida

Contraindicados pela TERATOGENICIDADE: PODOFILINA, 5-FLURACIL e IMIQUIMODE

PARTO

- Via **OBSTÉTRICA**
- **Cesariana:** em casos de **OBSTRUÇÃO DO CANAL DE PARTO**

A conduta em não gestantes veremos com mais detalhes no resumo de CA de colo uterino!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

4. SARAMPO

Agente:

- **MORBILIVÍRUS** (da família **PARAMYVOVÍRUS**)

Transmissibilidade:

- Gotículas ou **AEROSSÓIS**
- Ocorre transmissão 3 dias antes e 4-6 dias depois do rash

Fase Prodrômica:

- **TOSSE** (sintoma marcante, pode persistir por bastante tempo), **FEBRE** (vai aumentando e o seu máximo é alcançado com o início da erupção cutânea - começa a diminuir a partir daí), **CORIZA**, **CONJUNTIVITE** (**FOTOFOBIA**).
- **MANCHAS DE KOPLIK:** pequenas máculas brancas com halo de hiperemia na face interna das bochechas. É patognomônico!

Fase Exantemática:

- **Tipo: MORBILIFORME** (com área sã de permeio)
- **Progressão:** início no pescoço (principalmente nuca), face e **RETROAURICULAR** (principalmente). "**ACOMPANHAM AS LINHAS DE IMPLANTAÇÃO DO CABELO**". A **PROGRESSÃO É CRANIOCAUDAL LENTA**. **DURA 3-5 DIAS E AS LESÕES VÃO DESCENDO LENTAMENTE**.

Fase de Convalescência:

- As principais manifestações já desapareceram!
- **A TOSSE É A ÚLTIMA MANIFESTAÇÃO A DESAPARECER!**
- **Descamação: FURFURÁCEA**

Complicações:

- **OMA** (complicação mais comum)
- **PNEUMONIA** (principal causa de morte)
  - **CÉLULAS GIGANTES** (causada pelo próprio vírus) = não há período de melhora após o início da erupção cutânea
  - **BACTERIANA**
- **ENCEFALITE** (maior letalidade dentre as complicações)

Tratamento:

- **VITAMINA A** (uma dose no diagnóstico e outra no segundo dia).
- **Quanto internar: ISOLAMENTO AÉREO/AEROSSOL**
- **NOTIFICAÇÃO IMEDIATA!**

Profilaxia:

- **Pré-contato:** imunização (tríplice aos 12m e tetra aos 15m)
- **Pós-contato:**
  - **VACINA ATÉ 3º DIA** (se maiores de 6 meses, sem contraindicações)
  - **ou**
  - **IG PADRÃO ATÉ 6º DIA** (se **i**munodeprimidos, **g**rávidas e < **6** meses)

Cuidados!

Em casos de **surtos**, vacinar entre 6-12 meses ✓

(vacinação de bloqueio, mas continuar com esquema vacinal normal) ✓

5. DOENÇA DE CHAGAS

Agente:

- **Protozoário: TRYPANOSOMA CRUZI. Vetor: TRIATOMÍNEO (BARBEIRO)**
- Transmissão: **ORAL*** (Amazônia Legal → açaí, cana), vetorial (extradomiciliar), vertical, sanguínea
- (*) Epidemiologia: homens adultos, **REGIÃO NORTE**

Quadro Clínico:

→ **Forma AGUDA:**

- Porta de entrada (se vetorial): **SINAL DE ROMAÑA** (edema bipalpebral unilateral), **CHAGOMA DE INOCULAÇÃO**

- Síndrome de **MONONUCLEOSE-LIKE**

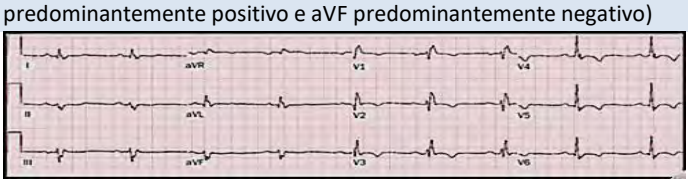
- **Complicações mais graves: MIOPERICARDITE (INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AGUDA), MENINGOENCEFALITE**

→ **Forma CRÔNICA:**

- **Indeterminada** (60%): **assintomático**

- **Cardíaca** (30% | mais grave | fibrose miocárdica): **ICC, BRD + BLOQUEIO DIVISIONAL ANTEROSSUPERIOR (BDAS ou HBAE), ANEURISMA DE PONTA DE VENTRÍCULO** (gerando como consequência **EPISÓDIOS TROMBOEMBÓLICOS**)

(*) Padrão rR' + desvio do eixo elétrico para esquerda (D1 predominantemente positivo e aVF predominantemente negativo)



- **Digestiva** (10%): lesões de plexo nervoso = **"MEGAS" ESÔFAGO E CÓLON, ACALÁSIA E CONSTIPAÇÃO**

Diagnóstico:

- **Fase aguda: exame direto (sangue periférico)/IgM anti-T.cruzi**
- **Fase crônica:** 2 testes positivos IgG (**ELISA + IFI ou hemaglutinação**)

Tratamento:

Quando indicar?

- **DOENÇA AGUDA/REATIVAÇÃO**
- Considerar: **< 50 ANOS SEM DOENÇA AVANÇADA**

Qual droga?

- **BENZNIDAZOL** 5-10mg/kg/dia por 60 dias (70% de cura).
- Alternativa: Nifurtimox

Fase crônica (ICC, constipação)?

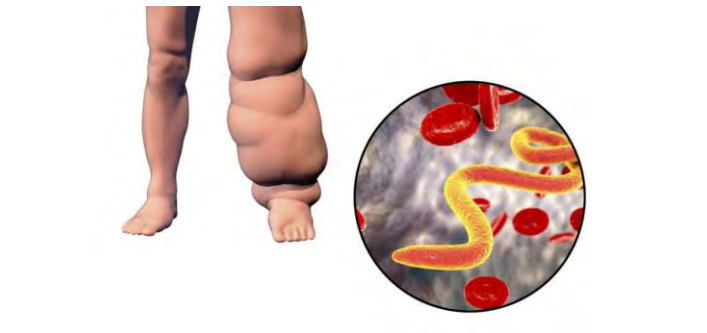
- **SINTOMÁTICOS/SUPORTE** (ñ há como reverter a fibrose)

Cardiopatia: IECA, betabloqueador, diurético...

Gastrointestinal: nitrato, dilatação endoscópica, cirurgia...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

6. FILARIOSE



Conceitos Iniciais

- Também conhecida como **ELEFANTÍASE,** é uma doença parasitária crônica causada por um **HELMINTO** de 3 espécies:
  - ✓ Wucheria bancrofti
  - ✓ Brugia malayi
  - ✓ Brugia timori
- Nas Américas e África somente a espécie **WUCHERIA BANCROFTI** causa filariose.
- Esses vermes vivem nos **VASOS LINFÁTICOS** das pessoas infectadas.

Epidemiologia

- O Brasil se encontra em fase de verificação da eliminação da transmissão, e não tem município com transmissão sustentada da doença.
- Não é uma doença de notificação compulsória!

Transmissão

- Picada da fêmea dos mosquitos da espécie **CULEX QUINQUEFASCIATUS** com as larvas infectantes, que penetram na pele e migram para os vasos linfáticos.
- Podem demorar de 6-12 meses para aparecer no sangue periférico (média de 9 meses) e podem persistir por mais de 10 anos.

Quadro Clínico

A princípio, a **MAIORIA** das pessoas infectadas são **ASSINTOMÁTICAS!**

MANIFESTAÇÕES AGUDAS

- ✓ **ADENOLINFANGITE AGUDA:** FEBRE, LINFADENOPATIA DOLOROSA e LINFANGITE RETRÓGRADA (disseminação distal ao linfonodo) que dura 4-7 dias e tende a recorrer.
- ✓ **DERMATOLINFANGIOADENITE AGUDA:** PLACAS DE INFLAMAÇÃO CUTÂNEA + SINAIS SISTÊMICOS.
- ✓ **FEBRE FILARIAL:** episódios autolimitados.
- ✓ **EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL:** caracterizada por SIBILOS NOTURNOS. Representa uma hipersensibilidade às microfilárias (liberadas pelo verme adulto) que estão no pulmão.

MANIFESTAÇÕES CRÔNICAS

- ✓ **LINFEDEMA:** causada por obstrução inflamatória dos vasos linfáticos. Acomete principalmente os MEMBROS INFERIORES e também pode acometer a GENITÁLIA causando HIDROCELE.
- ✓ **NEFROPATIA:** a linfa proveniente do intestino pode ser drenada para a pelve renal e eliminada na urina, fazendo com que a mesma fique com aparência leitosa (QUILÚRIA).

Diagnóstico

- ✓ **GOTA ESPESSA:** pesquisa de microfilária no sangue periférico. Deve ser realizada em todas as pessoas com suspeita da doença.
- ✓ **OUTROS:** pesquisa do antígeno circulante; pesquisa de anticorpos e PCR.
- ✓ **USG:** os vermes adultos podem ser encontrados em movimentos ativos dentro dos vasos linfáticos ("DANÇA DAS FILÁRIAS"), principalmente dentro dos vasos do cordão espermático.

Tratamento

- O medicamento de escolha é a **DIETILCARBAMAZINA** (6mg/kg/dia por 12 dias). Só está indicada para quem está infectado. Não tem indicação para as formas crônicas sem detecção do parasita.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

REUMATOLOGIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. ARTRITE REUMATOIDE

Como eu estudo artrite?

→ **Poliartrites: 4 ou mais articulações acometidas**
- Artrite reumatoide (aditiva, pequena articulação)
- Síndrome reumatoide (parece artrite reumatoide)
- Febre reumática (migratória/grande articulação)
- Colagenoses (artrite lúpica) (migratória/pequena articulação)
- Artrite gonocócica na fase inicial (lesão cutânea associada)

→ **Mono/oligoartrites: no máximo 3 articulações acometidas**
- Ver adiante

Artrite Reumatoide

Epidemiologia
- **MULHER DE MEIA-IDADE** (35-55 anos). "Marília Gabriela"

Patogenia
- Idiopática ("aparece do nada")
- Relação importante com **HLA-DRB-1, PTPN-22** e **TABAGISMO**
- Participação imunológica
  - ✓ **FATOR REUMATOIDE:** positivo em 70-80%, anticorpo do tipo IgM que ataca IgG "self" da paciente, pior prognóstico em altos títulos
  - ✓ **ANTI-PEPTÍDEO CITRULINADO CÍCLICO (ANTI-CCP):** maior especificidade, também indica pior prognóstico em altos títulos
  - ✓ **CITOCINAS (TNF-ALFA):** constituem o alvo terapêutico (infliximab, etanercept, etc)

É interessante pontuar que ambos possuem a mesma SENSIBILIDADE (positivos em cerca de 75-80% dos casos), porém, o anti-CCP é MAIS ESPECÍFICO do que o FR (> 95%). O FR pode ser positivo em outras condições, tanto inflamatórias (ex: sjogren, LES, esclerose sistêmica, crioglobulinemia mista, etc), quanto infecciosas (ex: endocardite, hepatites B/C). Inclusive, até 1-5% da população saudável possui FR positivo em baixos títulos (especialmente IDOSOS).

Manifestações Clínicas

"Doença sistêmica com marco articular"
- É uma **SINOVITE** que "não pára de acontecer" e evolui para **DEFORMIDADE ARTICULAR**

Qual o padrão articular? MÃOS, PÉS, PUNHOS E PRONTO!
- Pequenas articulações periféricas
- Aditiva e simétrica
- Rigidez articular > 1 hora que melhora com atividade física

Quais as deformidades?

- **Mãos: DESVIO ULNAR, PESCOÇO DE CISNE** (flexão de IFD + extensão IFP), **ABOTOADOURA** (extensão IFD + extensão IFP)

Obs: A IFD É POUPADA! Se houver acometimento inflamatório, pensar em osteoartrose ou artrite psoriásica!

  - ✓ A tenossinovite dos músculos flexores dos dedos das mãos é outra "marca registrada" da AR inicial, reduzindo a amplitude de movimento articular, a força de preensão palmar e causando a deformidade 'reversível' conhecida como "dedos em gatilho".

- **Pés: DESVIO DOS DEDOS DOS PÉS**

As metatarsofalangeanas costumam ser igualmente acometidas de forma precoce, porém, as queixas relacionadas aos pés não costumam ser proeminentes no início da doença, tornando-se mais importante somente em fases tardias, quando o calcanhar e as articulações mediotarsais são afetadas, causando "pés chatos".

- **Joelho: CISTO DE BAKER** (protusão da cápsula articular na direção da fossa poplítea. Pode evoluir com rompimento, escorrer pela panturrilha e SIMULAR TVP!)

- **Punhos: DORSO DE CAMELO** (corcova em punho + corcova em articulações metacarpofalangeanas), que pode evoluir com **SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO** por compressão do nervo mediano (parestesia e dor de 1, 2º, 3º e metade radial do 4º dedo, com tratamento cirúrgico).

Existe alguma exceção do padrão de acometimento?

O esqueleto axial costuma ser poupado, mas existe uma **exceção**... É o acometimento **CERVICAL!** As possibilidades são:

(1) Artrite entre C1 e C2 que pode evoluir para **SUBLUXAÇÃO ATLANTO-AXIAL** (C1 deslizando sobre C2). Pode haver compressão medular alta.

(2) CRICOARITENOIDITE: começa com ROUQUIDÃO, mas pode evoluir, por conta de processo inflamatório intenso, com INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA por conta de obstrução de via aérea.

Quais as manifestações extra-articulares?

→ Estão associadas a **ALTOS TÍTULOS DE FR E ANTI-CCP, além de TABAGISMO!** Pior prognóstico.

"**PEGUEI NOSJO DE VASCA**"
- **PE**RICARDITE (mais comum de todas)
- **NÓ**DULOS REUMATOIDES (em qualquer lugar do corpo, porém mais comuns na face extensora do braço)
- **SJO**GREN (manifestação ocular mais comum – xeroftalmia)
- **DE**RRAME PLEURAL (tipicamente com menor teor de glicose, apesar da manifestação pulmonar mais comum ser a pleurite)
- **VAS**CULITE (em qualquer lugar do corpo)
- **CA**PLAN (associação entre AR e pneumoconiose dos mineradores de carvão)

Outras importantes: anemia da doença crônica, aterogênese acelerada, vasculite de coronárias, neuropatia C1-C2, vasculite de vasa nervorum, neuropatia periférica, episclerite, escleromalácia perfurante, uveíte anterior, etc.

  - ✓ Outra manifestação hematológica da AR é o **LINFOMA**, cujo risco é 2-4x maior que na população geral. O principal subtipo histológico é o **LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B**, que aparece em portadores de AR grave e de longa duração.
  - ✓ Por fim, duas manifestações extra-articulares dignas de nota pelo seu grande impacto na qualidade de vida são a **OSTEOPOROSE** e o **HIPOANDROGENISMO.**
  - ✓ Hoje sabemos que a atividade inflamatória sistêmica da AR é fator de risco cardiovascular independente, aumentando a chance de doença aterosclerótica coronariana e cerebrovascular. Não é a toa que a **PRINCIPAL CAUSA DE MORTE NO PORTADOR DE AR SÃO AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES** (principalmente IAM e IC).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- ✓ Outra manifestação pulmonar é a **DOENÇA PARENQUIMATOSA INTERSTICIAL**, mais comum em fumantes em pacientes com doença articular mais intensa. Existem dois padrões radiográficos: (1) infiltrados intersticiais com predomínio na periferia das bases pulmonares, que podem evoluir com "faveolamento" fibrótico - na biópsia esses pacientes apresentam pneumopatia intersticial usual, o mesmo padrão da fibrose pulmonar idiopática; (2) infiltrados reticulares finos, difusos, bilaterais e simétricos, associados a bronquiectasias de tração - na biópsia há pneumonia intersticial não específica. A resposta ao imunossupressor costuma ser melhor do que nas formas primárias de pneumopatia intersticial (isto é, aquelas não associadas a uma doença de base bem definida).

Critérios de Mau Prognóstico

Os critérios de mau prognóstico da AR estão na moda. São situações que conferem maior chance de uma evolução desfavorável da doença:

- **SER SOROPOSITIVO PARA FATOR REUMATOIDE OU ANTI-CCP**
- TER **ACHADOS SISTÊMICOS/EXTRA-ARTICULARES**
- TER **EROSÕES ÓSSEAS PRECOCES**
- TER **HLA-DRB 1 POSITIVO**
- **SÍNDROME DE FELTY***

SÍNDROME DE FELTY:

É uma **ESPLENOMEGALIA** que surge no paciente com **AR DE LONGA DURAÇÃO + NÓDULOS REUMATOIDES + ACHADOS EXTRAARTICULARES** + **FATOR REUMATOIDE E ANTI-CCP POSITIVO**...

É o paciente em FIM DE LINHA. O baço está com **esplenomegalia** e em **HIPERESPLENISMO.** Então, se esse baço começa a destruir um grande número de células, o paciente terá **ANEMIA, PLAQUETOPENIA** e, no caso da síndrome de Felty, terá, principalmente, **DESTRUIÇÃO DE LEUCÓCITOS (NEUTRÓFILOS)**. Surge uma **NEUTROPENIA**, predispondo o paciente a uma variedade de processos infecciosos.

Seu principal diagnóstico diferencial é a leucemia de grandes células T granulares (a diferença é que é neoplasia surge em fases PRECOCES da AR, diferente da síndrome de Felty.

Exames Complementares

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

- Em articulações facilmente acessíveis (ex: mãos e punhos), é um exame **MAIS SENSÍVEL QUE O RX SIMPLES** para a detecção de erosões ósseas. O doppler revela a presença de **HIPERVASCULARIZAÇÃO**, que na membrana sinovial significa inflamação (sinovite). Suas grandes vantagens são a portabilidade e o baixo custo.

USG DOPPLER

- É o método **MAIS SENSÍVEL para a detecção precoce de sinovite e derrame articular.** O edema da medula óssea antecede as erosões, sendo preditor deste desfecho.

ARTROCENTESE

Se for realizada, espera-se encontrar aumento na contagem de leucócitos, comumente na faixa entre 5.000-50.000 cpelulas/microlitro. Este dado ajuda a diferenciar a AR da OA, em que a leucometria do líquido sinovial costuma mostrar < 2.000 células/microlitro. A artrocentese costuma ser realizada somente quando há **DÚVIDA DIAGNÓSTICA COM ARTRITE SÉPTICA OU ARTROPATIA POR CRISTAIS**, condições que, vale frisar, podem complicar um quadro de AR previamente estabelecido.

Critérios Diagnósticos: SE ≥ 6 PONTOS = ARTRITE REUMATOIDE!

Note que o paciente pode preencher 6 pontos sem necessariamente manifestar o quadro clínico e laboratorial clássico! Mas é isso mesmo que esses critérios querem: pegar a doença numa fase inicial para o tratamento, visto que as vezes demoram 2 anos para o paciente abrir o quadro clássico.

→ Articulações (desconsiderar IFD)

- 1 grande: 0 pt
- 2-10 grandes: 1 pt
- 1-3 pequenas: 2 pts
- 4-10 pequenas: 3 pts
- > 10 (sendo pelo menos 1 pequena): 5 pt

→ Sorologia (FR e anti-CCP)

- Ambos negativos: 0 pt
- Baixos títulos: 2 pts
- Altos títulos: 3 pts

→ Reagente de fase aguda (VHS/PCR):

- Ambos normais: 0 pt
- Aumentados: 1 pt

→ Duração:

- < 6 semanas: 0 pt
- ≥ 6 semanas: 1 pt

Tratamento:

→ Sintomáticos:

- **AINES/CORTICOIDE EM DOSE BAIXA**

→ Alteram a evolução da doença:

- **DARMS:** **MTX** (7,5mg 1x/semana → escolha), hidroxicloroquina, leflunomida, sulfassalazina
  - ✓ **Efeito colateral MTX:** hepatotox, ↓ácido fólico (tem que repor!)
- **DROGAS BIOLÓGICAS:**
  - ✓ Inibidor de TNF-alfa: **INFLIXIMAB, ETANERCEPT, ADALIMUMAB**
  - ✓ Não-inibidor de TNF-alfa: **RITUXIMAB (ANTI-CD20)**

  Obs: risco de reativação de TB e hepatite B!

  Obs: sempre que iniciar droga biológica, rastrear TB antes!

Todo paciente que recebe o diagnóstico de AR deve iniciar imediatamente uma DARMD, sendo a droga de primeira escolha o METOTREXATO. Contudo, é importante frisar que a maioria desses pacientes necessitará de aumento na intensidade do tratamento no decorrer da doença, realizando terapia combinada (2 ou + DARMD, além das drogas para controle sintomático). A estratégia mais eficaz é associar uma DARMD convencional (no caso, o MTX) com alguma DARMD biológica.

Aprofundando...

DARMD

Diversas drogas se mostram capazes de evitar ou atrasar a evolução das alterações estruturais articulares associadas à AR. Atualmente, dividimos este grupo em 2 subconjuntos: (1) DARMD convencionais e (2) DARMS biológicas.

DARMD CONVENCIONAIS

- A droga de escolha é o **METOTREXATO**, pois seu início de ação é mais rápido (poucas semanas) e sua eficácia é superior à das demais drogas dentro deste grupo, além de ser uma medicação relativamente segura nas doses preconizadas para controle (10-25mg/semana + 1mg/dia de ácido fólico para reduzir sua toxicidade).
- As outras convencionais são **LEFLUNOMIDA e SULFASSALAZINA**. A hidroxicloroquina, apesar de classicamente incluída neste grupo, não mostrou evitar de fato a progressão a destruição articular e em estudos recentes passou a não ser considerada uma DARMD verdadeira. O início do efeito aqui demora mais (6-12 sem). Qualquer uma delas pode ser associada ao MTX para maior controle.
  - ✓ A leflunomida bloqueia a síntese de pirimidina, o que simula o efeito do MTX e justifica seu bom desempenho clínico comparado às demais DARMD de segunda escolha. Por tal motivo, em alguns pacientes a leflunomida pode ser feita em monoterapia, mas, em geral, é necessário associá-la ao MTX ou outra DARMD.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

DARMD BIOLÓGICAS

São representadas por proteínas recombinantes que bloqueiam citocinas pró-inflamatórias ou seus receptores. **Os principais membros deste grupo são: (1) AGENTES ANTI-TNF-ALFA; (2) ANAKINRA; (3) ABATACEPT; (4) RITUXIMABE; (5) TOCILIZUMABE** e **(6) TOFACITINIBE.**

OS AGENTES ANTI-TNF-ALFA SÃO AS DARMD BIOLÓGICAS DE ESCOLHA! Cinco agentes encontram-se disponíveis para uso clínico: (1) **infliximabe**; (2) **adalimumabe**; (3) **golimumabe**; (4) **certolizumabe pegol** e (5) **etanercept.**

- ✓ Em geral são usados em associação ao MTX, sendo **ACRESCIDOS** ao esquema nos pacientes que não obtêm resposta satisfatória na monoterapia com MTX. Com exceção do infliximabe, inclusive, **TODOS OS DEMAIS AGENTES FORAM APROVADOS PARA USO EM MONOTERAPIA.**
- ✓ São **contraindicados** na vigência de infecções graves, história de hiperssensibilidade, hepatite B ativa e insuficiência cardíaca NYHA III/IV. Antes de iniciar seu uso, é preciso rastrear infecção latente por tuberculose (ILTB), fazendo PPD ou teste de interferon-gama. A ILTB, se presente, deve ser tratada por pelo menos 1 mês antes de se iniciar o agente anti-TNF-alfa.

O **ANAKINRA** é um bloqueador do receptor de IL-1. Vem caindo em desuso nessa doença, pois estudos demonstraram eficácia inferior aos agentes anti-TNF-alfa. É contraindicada a associação com um agente anti-TNF-alfa, devido ao elevadíssimo risco de infecções oportunistas.

O **ABATACEPT** é uma proteína de fusão solúvel que contém o domínio extracelular da molécula CTLA-4 combinada à 'fração constante' (Fc) das IgG. O CTLA-4 bloqueia a ligação de moléculas coestimuladoras de linfócitos T, inibindo a ativação de linfócitos e reduzindo a respota imune. Em geral é feito em associação com MTX ou leflunomida.

O **RITUXIMABE** é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, uma molécula importante para o funcionamento dos linfócitos B. Sua ação reduz a atividade inflamatória global da AR, sendo comprovadamente mais eficaz em pacientes soropositivos (FR/antiCCP) do que em pacientes soronegativos. Foi aprovado somente para uso **COMBINADO** com outras DARMD, sendo a droga de escolha o MTX.

O **TOCILIZUMABE** é um anticorpo monoclonal humanizado direcionado contra as formas solúvel e ligada à membrana plasmática do receptor de IL-6. Pode ser usado em monoterapia ou em associação ao MTX ou outras DARMD convencionais. Seu efeito colateral mais peculiar é promover **AUMENTO NOS NÍVEIS DE LDL**.

O **TOFACITINIBE** (acréscimo mais recente no arsenal terapêutico das DARMD biológicas) bloqueia as moléculas JAK-2 e JAK-3. Pode ser usado em monoterapia ou em associação a outras DARMD, preferencialmente o MTX.

Em relação ao tratamento das manifestações extra-articulares, a regra é: o tratamento precoce da doença articular em geral previne o surgimento de lesões extra-articulares, ou então influi favoravelmente em seu controle, caso as mesmas já estejam instaladas. Um detalhe específico diz respeito ao manejo da doença intersticial pulmonar: muitas DARMD são potencialmente "pneumotóxicas", podendo, por si mesmas, causar lesão ao interstício pulmonar (ex: MTX, leflunomida). Logo, no portador de AR que apresenta penumopatia intersticial, prefere-se o uso de outros agentes com eficácia comprovada demonstrada para este problema, como glicocorticoide em altas doses, azatioprina, micofenolato e rituxibame.

Estratégia Terapêutica

Qual é a definição de "REMISSÃO" da AR para fins de orientação terapêutica? Segundo o ACR/EULAR, duas situações caracterizam esse quesito: **(1)** escore SDAI < 3,3; ou **(2)** ter dor e edema em uma ou nenhuma articulação, niveis de PCR < 1 e 1 ou zero pontos no Patient Global Assessment (escala que vai de 0-10).

- ✓ Conforme já dito, a droga de primeira escolha para o tratamento da AR moderada a grave é o MTX, que deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico.
- ✓ Na ausência de resposta, ou na resposta parcial, deve-se partir sem demora (num período máximo 3-6 meses) para a terapia combinada. As principais opções são: (1) MTX + leflunomida; (2) MTX + sulfassalazina + hidroxicloroquina (terapia tripla); (3) MTX + uma DARMD biológica.
- ✓ O uso de MTX + um agente anti-TNF-alfa é comprovadamente superior à monoterapia com MTX, mas essa terapia combinada não deve ser empregada logo de cara, isto é, espera-se de 3-6 meses para confirmar a ausência de resposta plena à monoterapia com MTX para considerar sua implementação.

E a AR na GRAVIDEZ?

A atividade da doença **MELHORA ESPONTANEAMENTE NA GRAVIDEZ EM 75% DAS VEZES**, mas, previsivelmente, ocorrem surtos de atividade inflamatória acentuada após o parto. Durante a gestação, o controle da atividade inflamatória é feito preferencialmente com **GLICOCORTICOIDE**. MTX e leflunomida são TERATOGÊNICOS. **Sulfassalazina e hidroxicloroquina provavelmente são seguros**. **A segurança e eficácia dos agentes biológicos durante a gestação ainda não foi bem estabelecida**, mas pode-se considerar seu uso em casos de doença muito ativa.

ATENÇÃO - Síndrome Reumatoide

"Parece AR, mas não preenche critérios"

Etiologia:

- É uma **POLIARTRITE VIRAL**, que pode ser decorrente de RUBÉOLA, HBV, HCV, PARVOVÍRUS B19, etc.

Diagnóstico:

- **EXCLUSÃO!**

Tratamento:

- **SINTOMÁTICO** (analgésico, AINES)

2. ESPONDILOARTROPATIAS SORONEGATIVAS

Introdução

Representam um grupo de doenças específicas que são caracterizadas em conjunto por terem **MUITAS CARACTERÍSTICAS EM COMUM**. É representada por: **ESPONDILITE ANQUILOSANTE; ARTRITE REATIVA (SÍNDROME DE REITER); ARTRITE PSORIÁSICA; ARTROPATIA ENTEROPÁTICA**; **ESPONDILOARTRITE DE INÍCIO NA JUVENTUDE; ESPONDILOARTRITE INDIFERENCIADA**. Os fatores que reúnem todas essas doenças em um mesmo grupo são:

(1) Acometimento de **ARTICULAÇÕES AXIAIS**, predominantemente;
(2) Lesão proeminente das **ÊNTESES** (não são as diartroses! É o esqueleto axial!);
(3) Tendência à **HEREDITARIEDADE;**
(4) **AUSÊNCIA DE FATOR REUMATOIDE** (tem que estar negativo!);
(5) **ASSOCIAÇÃO COM O HLA-B27** (85% - artrite reativa; 60% - artrite psoriásica);
(6) Os pacientes são **MAIS JOVENS** (no máximo 40-45 anos).

Espondilite Anquilosante

É o protótipo do grupo e a que mais cai em prova. "É O CONTRÁRIO DA ARTRITE REUMATOIDE".

	ARTRITE REUMATOIDE	ESPONDILITE ANQUILOSANTE
EPIDEMIOLOGIA	MULHERES	HOMENS JOVENS (PICO: 23 ANOS)
ALVO DA INFLAMAÇÃO	MEMBRANA SINOVIAL	ÊNTESE
DESTRÓI ARTICULAÇÃO?	SIM	NÃO
ARTICULAÇÃO ACOMETIDA?	DIARTROSES	ESQUELETO AXIAL

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Clínica e Imagem

"A característica da espondilite é **ASCENDENTE** e **CALCIFICANTE**, com **DESCONFORTO LOMBAR POR VOLTA DOS 40 ANOS**, caráter **CRÔNICO** e **PERSISTENTE** por **MAIS DE 3 MESES**, associada a **RIGIDEZ MATINAL** e **MELHORA COM MOVIMENTAÇÃO**".

- **ENTESITE DE QUADRIL:** 100% dos pacientes vão manifestar, inicialmente, a doença no quadril. Posteriormente, há **ASCENSÃO PARA A COLUNA VERTEBRAL**. Se o paciente tem doença lombar, teve antes doença no quadril; se teve lesão na coluna torácica, antes teve na lombar e no quadril...

- **CALCIFICAÇÃO DE QUADRIL:** aqui, também há o processo de inflama-desinflama-inflama-desinflama. A articulação não é destruída pela inflamação, mas acontece o seguinte: a êntese vira osso, o ligamento vira osso... Ou seja, **TUDO CALCIFICA.** E esse processo pode ascender para a coluna também! E é um **PACIENTE JOVEM**...

E como costuma chegar esse paciente no ambulatório? Sabe quem tem a doença? O Cauã ReymonD! Como vai chegar o Cauã no nosso ambulatório? Vai chegar com queixa de **DOR/DESCONFORTO NO QUADRIL OU REGIÃO LOMBAR**. Como proceder? Precisamos fazer uma pergunta fundamental, não pode ser outra: Ô Reymond, MELHORA OU PIORA COM A MOVIMENTAÇÃO? Antes de responder, vamos lembrar a diferença de lombalgia mecânica x lombalgia inflamatória:

- ✓ **Lombalgia MECÂNICA:** PIORA COM O MOVIMENTO (exemplo: hérnia de disco, lesão tumoral, osteoporose).
- ✓ **Lombalgia INFLAMATÓRIA:** MELHORA COM O MOVIMENTO E PIORA COM O REPOUSO (exemplo: artrites).

"No caso da espondilite, se você dormir por uma semana, a articulação nunca mais 'articula', porque vira osso...".

- ✓ Os elementos que caracterizam a lombalgia crônica (> 3 meses) como "inflamatória" são (1) idade de início < 40 anos; (2) início insidioso; (3) rigidez matinal > 30 min; (4) melhora com atividades físics; (5) ausência de melhora com o repouso; (6) piora noturna que obriga o paciente a se levantar; (7) despertares noturnos por causa da dor somente a partir da segunda metade da noite; (8) dor glútea alternante. Com pelo menos 2 deles, existe SUSPEITA de lombalgia inflamatória. Com 4 ou mais, É CERTEZA.

QUAL A ARTICULAÇÃO MAIS ACOMETIDA? É a **SACRO-ILÍACA!** Em 100% dos casos! Chamo o processo de **SACROILEÍTE** (sinônimo de espondilite anquilosante).

- Um evento periférico que acompanha o esqueleto axial é a **ENTESITE PERIFÉRICA**, sendo a manifestação mais comum o **ESPORÃO DE CALCÂNEO**. Isso facilita o diagnóstico, assim como síndrome do túnel do carpo ajuda no diagnóstico de AR. Mas, cuidado! Espondilite anquilosante não é a única causa de esporão de calcâneo. **QUALQUER ARTROPATIA SORONEGATIVA PODE CAUSAR**, como síndrome de Reiter, artrite psoriásica... Até corredores de maratona podem ter.

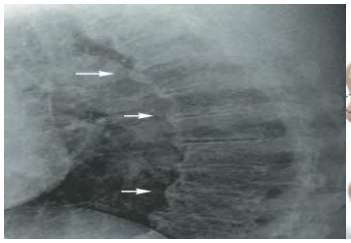
- Existem manobras semiológicas que avaliam o comprometimento da articulação sacroilíaca e região lombar: **PATRICK e SCHOBER** (positivo quando < 15cm), respectivamente.

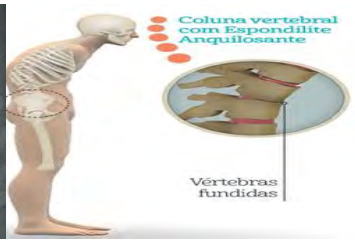
- Em um **RX SIMPLES** eu posso detectar calcificação (NÃO DETECTA EM FASES INICIAIS)... Mas, existe um outro método que detecta numa fase PRECOCE: **RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**! A RNM pega um indivíduo em fase precoce... Ainda nem calcificou, mas está inflamado! Então:

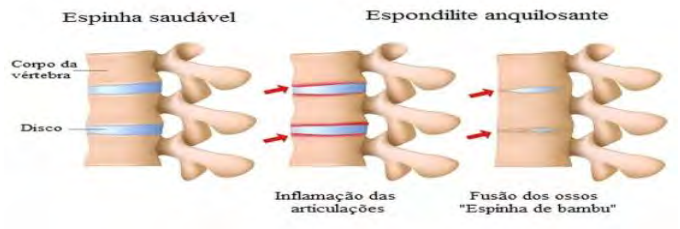
- ✓ **RX:** detecta calcificações em fases mais TARDIAS;
- ✓ **RNM:** detecta calcificações de forma PRECOCE.

- No processo inflama-desinflama-inflama-desinflama, o que acontece? Acaba que um osso vai fundir com outro osso: o nome desse processo é **SINDESMOSE.**

- Aliás... O que significa espôndilo? Vértebras! E anquilose? Fusão! Então, temos **FUSÃO DE VÉRTEBRAS**. Chamamos o resultado do processo de **SINDESMÓFITOS.**







Atenção!

- ✓ Por fim, vale mencionar ainda que na maioria das espondiloartrites soronegativas - incluindo a EA - encontramos inflamação INTESTINAL ao nível de ÍLEO DISTAL, mesmo que o fenótipo clínico não seja eminentemente o de uma artrite enteropática.

- **QUAL A COMPLICAÇÃO MAIS TEMIDA? FRATURA!** Se o paciente faz um movimento brusco, quebra! A coluna fica completamente instável = **"COLUNA EM BAMBU".** O paciente acaba adquirindo a postura de **ESQUIADOR (CIFOSE ACENTUADA)**, com **CAMPO DE VISÃO BAIXO.** Cuidado para não confundir com Parkinson, por causa da marcha com passos curtos (isso já foi questão de prova).

- **PRINCIPAIS FATORES DE MAU PROGNÓSTICO:** presença de **sindesmófitos**, aumento de **marcadores de inflamação sistêmica** e **tabagismo.**

Manifestações Extra-Articulares

Quando a inflamação sai da articulação, devemos pensar em 3 lugares. Destas 3, devemos saber uma! A inflamação sistêmica da espondilite anquilosante é a **UVEÍTE ANTERIOR** (40%). As outras suas são: **insuficiência valvar aórtica** (10%) e **fibrose pulmonar do lobo superior** (< 1%).

- ✓ A principal complicação extra-articular da EA é a **UVEÍTE ANTERIOR** AGUDA, tipicamente unilateral e recorrente, que aparece em até 40% dos pacientes. Inflamação do íleo distal/cólon pode ser demonstrada por meio de biópsia em até 50% dos casos, mas somente 5-10% desenvolvem manifestações clínicas de DII. **PSORÍASE** é encontrada em cerca de 10% dos casos. Outras complicações menos comuns, porém clássicas, são insuficiência aórtica (que pode ser acompanhado de BAV) e a **FIBROSE BOLHOSA DOS ÁPICES PULMONARES.** Amiloidose secundária é rara.

Manifestações Laboratoriais:

- ✓ Marcadores de inflamação sistêmica, como **VHS e PCR** costumam estar aumentados e **ACOMPANHAR O GRAU DE ATIVIDADE DA DOENÇA.** Os níveis de fosfatase alcalina também aumentam, e alguns pacientes apresentam aumento dos níveis de IgA.
- ✓ Curiosamente, a **contagem de linfócitos T CD8 diminui no sangue periférico**, e recentemente foi demonstrado que um **aumento dos níveis séricos de metaloproteinase-3** também seria um marcador de atividade de doença.

Adendo...

- ✓ **Como existe risco aumentado de osteoporose na EA, a densitometria óssea deve ser monitorada**. A fim de evitar resultados falso-positivos na coluna lombar, devido à calcificação do tecido conjuntivo paravertebral, o exame deve ser obtido por meio de incidência lateral ao nível de L3.

Interessante...

- ✓ **O FAN pode positivar após início do tratamento com agentes biológicos anti-TNF-alfa**, mas isso só se trata de efeito colateral comum desta classe farmacológica.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Diagnóstico

Lombalgia com duração ≥ 3 meses que apresenta **pelo menos 4 das seguintes características: (1) idade de início < 40 anos; (2) início insidioso; (3) melhora com exercícios físicos; (4) ausência de melhora com repouso; (5) dor noturna que melhora quando o paciente se levanta. São indícios que reforçam a hipótese de dor lombar inflamatória, mas não fazem parte dos critérios formais: (A) rigidez matinal > 30 min; (B) a dor desperta o paciente apenas na segunda metade da noite; (C) alternância com dor nas nádegas.** Quanto maios o número de caracteres semiológicos típicos, mais seguro é o diagnóstico de lombalgia inflamatória crônica.

> Um raro diagnóstico diferencial de EA é a chamada **HIPEROSTOSE ESQUELÉTICA DIFUSA IDIOPÁTICA (DISH)**. Este quadro se caracteriza pela calcificação maciça dos ligamentos paravertebrais, dando o clássico aspecto de "cera de vela derretida" escorrendo pela face anterior da coluna, de cima para baixo. A DISH é uma condição assintomática, tipicamente diagnosticada em idosos, sem relação com HLA-B27, sacroileíte ou artrite das interapofisárias.

Tratamento

A conduta é simples...

TRÍADE BÁSICA: **AINE** (especialmente INDOMETACINA) + **FISIOTERAPIA + NATAÇÃO.** Não pode deixar a articulação parada...

- **SE NÃO RESPONDER: ANTI-TNF ALFA > SECUKINUMABE**
- **NÃO USAR: PREDNISONA E METROTREXATO** ("não é o contrário da AR?")

- ✓ Pacientes muito sintomáticos que não respondem ou não toleram pelo menos dois AINE diferentes possuem indicação de agentes anti-TNF-alfa. Qualquer membro dessa classe pode ser igualmente utilizado. A resposta clínica costuma ser excelente em relação a todos os aspectos da doença e boa parte evolui com remissão parcial ou completa duradoura.
- ✓ Não obstante, vale dizer que mesmo no paciente com lesões irreversíveis (ex: coluna em bambu) e doença com sinais de atividade, os anti-TNF exercem efeito terapêutico bastante satisfatório em relação ao alívio dos sintomas.
- ✓ Como opção aos que não respondem aos agentes anti-TNF, podemos lançar mão do **SECUKINUMABE**, um anticorpo monoclonal anti-IL-7, com excelente resposta. Um efeito colateral específico dessa droga é o risco de exacerbação ou surgimento de DII.
- ✓ A sulfassalazina exerce benefício modesto, principalmente em relação à artrite periférica. **O MTX E O GLICOCORTICOIDE NÃO POSSUEM COMPROVAÇÃO TERAPÊUTICA**
- ✓ A principal indicação de **CIRURGIA** é a **ARTRITE GRAVE COM ANQUILOSE DE QUADRI**L, que pode ser resolvida completamente com uma artroplastia. Raramente uma cirurgia de coluna será indicada no paciente com graves deformidades em flexão ou subluxação atlanto-axial.
- ✓ Os ataques de **uveíte anterior** agua podem ser eficazmente controlados com **colírio de corticoide e agentes midriáticos**, além de responderem de forma dramática aos agentes **anti-TNF-alfa.**

Artrite Reativa

Conceitos

O que é uma artrite reativa? É uma **RESPOSTA DA ARTICULAÇÃO A UMA INFECÇÃO À DISTÂNCIA (geralmente 1- 4 semanas após)!** A INFECÇÃO NÃO ESTÁ DENTRO DA ARTICULAÇÃO, senão seria uma artrite infecciosa. Então, por exemplo: o paciente com DENGUE tem artrite, tem edema articular. Outros exemplos são HEPATITE B, C, HIV... Na **maioria das vezes**, a infecção ocorre no **TRATO DIGESTIVO** (**DIARREIA INFECCIOSA**) ou na **GENITÁLIA** (**URETRITE, CERVICITE**).

Pode ser **PÓS-VIRAL** (HIV, hepatites, flavivírus) ou **PÓS-BACTERIANA** (Reiter). Utilizamos o termo "**síndrome de Reiter**" quando a artrite reativa está associada a outras manifestações inflamatórias que compõem a síndrome **ARTRITE + CONJUNTIVITE + URETRITE**. Esta tríade é mais encontrada quando os agentes etiológicos são **SHIGELLA E CHLAMYDIA.**

Existem duas formas: (1) PÓS-DISENTÉRICA OU EPIDÊMICA e **(2) PÓS-VENÉREA OU ENDÊMICA**. A primeira ocorre com maior frequência em CRIANÇAS e a segunda em ADULTOS. Mas não é isso que cai...

Lembrando... A PROPORÇÃO DE ACOMETIMENTO ENTRE HOMENS E MULHERES É 1:1.

Clínica

Além da **tríade clássica** (**MONO/OLIGOARTRITE + CONJUNTIVITE + URETRITE**), podemos ter manifestações associadas: **BALANITE CIRCINADA, CERATODERMA BLENORRÁGICO, UVEÍTE ANTERIOR, ÚLCERA ORAL e DACTILITE.**

QUAL O PADRÃO DE ACOMETIMENTO?

O que cai na prova é o padrão de acometimento. Na AR já sei que é "mãos, pés, punhos e pronto". Na espondilite também já sei que predomina o acometimento do esqueleto axial de forma ascendente para a coluna. **E NA ARTRITE REATIVA?** É uma **OLIGO** ou **MONOARTRITE ASSIMÉTRICA** (SEMPRE) de **GRANDES ARTICULAÇÕES**, sendo que a principal é o **JOELHO**!

- ✓ A artrite costuma durar de 3-5 meses, mas em 15% dos casos pode se tornar persistente. Pode seguir um curso recidivante, e em muitos pacientes resulta em incapacidade laboral. Uma das principais queixas crônicas é a dor calcânea relacionada à fascite plantar (entesite do tendão calcâneo). Pacientes HBLA-27 têm pior prognóstico, possuindo maior chance de evoluir com sacroileíte crônica e um quadro semelhante à EA (inclusive com sequelas como anquilose vertebral). Dentre os germes desencadeantes do quadro, a Shigella parece ser o que acarreta maior risco de cronicidade.
- ✓ Em relação ao acometimento do esqueleto axial, existem importantes diferenças comparado à EA. Na artrite reativa, a sacroileíte tende a ser uma manifestação tardia e incomum, além de ser tipicamente assimétrica, ao contrário da EA. O acometimento da coluna não é ascendente e contínuo, e sim descontínuo, podendo aparecer em qualquer ponto da coluna lombar. Ademais, os sindesmófitos tendem a ser assimétricos e não marginais (isto é, não aparecem nas faces laterais dos corpos vertebrais, e sim no meio das vértebras), apresentando um aspecto mais denso que lhs dá um típico formado "em vírgula".

Qual a principal causa de monoartrite no Brasil? Infecção bacteriana (artrite infecciosa por S. aureus). Qual a segunda? REITER! Todo paciente que chegar na emergência para você com monoartrite, TEM QUE PUNCIONAR A ARTICULAÇÃO!

TEM MONOARTRITE? PUNCIONA!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **SE TIVER ALGUM MICROORGANISMO: ARTRITE INFECCIOSA;**
→ **SE NÃO TIVER NENHUM MICROORGANISMO: SÍNDROME DE REITER.**

Diagnóstico

O diagnóstico é **CLÍNICO!** Não existe nada que possamos dosar no sangue, nenhum autoanticorpo... **Qual a principal doença que devemos excluir? Artrite infecciosa por S. aureus.** Por isso temos que conhecer os outros aspectos que fazem parte da clínica de Reiter, como **CERATODERMA BLENORRÁGICO** (lesões pustulosas localizadas principalmente na palma das mãos ou plantas dos pés), **BALANITE CIRCINADA, DACTILITE, UVEÍTE ANTERIOR, SACROILEÍTE (ASSIMÉTRICA)...**

- ✓ **A pesquisa de HLA-B27 possui baixa sensibilidade** (30-50%) e, por conseguinte, baixo valor preditivo negativo. Não obstante, **costuma ser recomendada para fins de estratificação prognóstica**, lembrando que pacientes HLA-B27 positivo possuem maior propensão ao acometimento do esqueleto axial, bem como manifestações extra-articulares potencialmente graves como a uveíte anterior.
- ✓ Atualmente, dada a associação entre artrite reativa e AIDS, **recomenda-se a pesquisa de infecção pelo HIV em todos os pacientes** (até porque o tratamento é diferente).
- ✓ **Um importante diagnóstico diferencial é a infecção gonocócica disseminada**, que pode causar uretrite (gonorreia) associada a manifestações sistêmicas e cutâneo-articulares. Entretanto, diferente da artrite reativa, o quadro é de poliartrite/tenossinovite migratória que acomete igualmente membros superiores e inferiores, poupando o esqueleto axial, e o rash é tipicamente vesicular, sem formação de pápulas hiperceratóticas. Ademais, na gonococcemia é comum a hemocultura positiva para Neisseria gonorrheae, uma bactéria não associada à artrite reativa. **ATENÇÃO AQUI!** A presença do gonococo na cultura/PCR de secreção uretral/cervical não afasta o diagnóstico de ARe (artrite reativa). Muitas vezes é necessário fazer um teste terapêutico frente à dúvida diagnóstica: a rápida resposta (melhora em 12-24h) ao ceftriaxone é critério diagnóstico de doença gonocócica.

Adendo...

- Somente alguns patógenos possuem associação **DEFINITIVA** com o surgimento de ARe, como **SHIGELLA, SALMONELLA, CAMPYLOBACTER, YERSINIA ENTEROCOLITICA, YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS E CHLAMYDIA TRACHOMATIS**.
- O que todos esses agentes têm em comum é:
  - ✓ 1. O fato de serem bactérias gram-negativas que expressam lipopolissacarídeos (LPS) em suas membranas celulares;
  - ✓ 2. O fato de infectarem mucosas; e
  - ✓ 3. O fato de serem germes que tipicamente invadem e sobrevivem dentro das células do hospedeiro.

ATENÇÃO!

PERCEBA QUE O ÚNICO PATÓGENO VENÉREO QUE POSSUI ASSOCIAÇÃO DEFINITIVA COM O SURGIMENTO DE ARE É A CHAMYDIA TRACHOMATIS.

Tratamento

O tratamento é com **AINE!** O PROGNÓSTICO É BOM, visto que a doença tem um CURSO LIMITADO.

- ✓ O uso de antimicrobianos de forma precoce numa infecção entérica bacteriana ou urogenital por Chlamydia trachomatis pode prevenir o surgimento de ARe, mas mesmo assim muitos casos acontecem. O uso de antimicrobiano APÓS a instalação da ARe não possui benefício confirmado, sendo na verdade controverso (há estudos que sugerem eficácia do tratamento antimicrobiano prolongado em casos de ARe persistente associada a infecções urogenitais por Chlamydia trachomatis).
- ✓ **O TRATAMENTO SINTOMÁTICO DE PRIMEIRA LINHA É FEITO COM AINE EM ALTAS DOSES**, mas a resposta não costuma ser tão boa quanto aquela observada na EA, havendo maior frequência de respostas parciais ou mesmo falha terapêutica. Os agentes anti-TNF-alfa ainda não foram adequadamente estudados, mas há relatos de boa resposta terapêutica.
- ✓ **SULFASSALAZINA, AZATIOPRINA E MTX PODEM SER USADOS NO TRATAMENTO DA ARE PERSISTENTE**. Infiltração local de glicocorticoide de depósito pode ser feita quando o paciente apresenta manifestações focais de entesite (ex: tendinite de calcâneo ou aquileu).
- ✓ Na ARe associada a AIDS, costuma haver boa resposta clínica ao tratamento antirretroviral eficaz.

Artrite Psoriásica

Na prova, o paciente vai ter **ARTRITE + PSORÍASE**, não tem outra... A artrite é em qualquer padrão, mas o paciente TEM psoríase! Ainda ajuda no diagnóstico: **FATOR REUMATOIDE NEGATIVO E HLA-B27 POSITIVO.**

Algumas vezes (15%), entretanto, a artrite pode preceder o quadro de psoríase – isso dificulta o diagnóstico!

É curioso que, apesar de fazer parte do grupo de espondiloartropatias soronegativas, a artrite psoriásica pode apresentar fator reumatoide (e até mesmo anti-CCP e/ou FAN) positivo em BAIXOS TÍTULOS. Tal achado não deve confundir nosso raciocínio diagnóstico frente a um quadro clínico típico (ex: acometimento das IFD + alterações ungueais). Vale lembrar que na AR ou no LES os títulos de FR/anti-CCP e FAN, respectivamente, costumam ser MUITO ELEVADOS.

Clínica

Na artrite psoriásica a gente tem **ARTRITE + PSORÍASE**, na grande maioria das vezes, que é um quadro **CUTÂNEO**, com lesões **ERITEMATODESCAMATIVAS** em couro cabeludo, cotovelos, joelhos, umbigo, glúteos, pés... **CUIDADO!** Também pode haver acometimento das **UNHAS** (não confundir com osteoartrite). **O PADRÃO DE ACOMETIMENTO ARTICULAR VARIA!**

Existem 5 FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA DOENÇA:

- **POLIARTRITE SIMÉTRICA** (mas SEM ARTRITE REUMATOIDE);
- **ARTRITE AXIAL** (mas SEM ESPONDILITE ANQUILOSANTE);
- **OLIGOARTRITE ASSIMÉTRICA** (mas SEM ARTRITE REATIVA).
- **ARTRITE DAS IFD** (mas SEM OSTEOARTRITE);
- **ARTRITE MULTILANTE** (MÃOS **EM BINÓCULO/DEDOS EM TELESCÓPIO**). "Se a gente puxa o dedo, ele vem..." Cai em prova!

ATENÇÃO! Dada a frequente coexistência entre essas 5 formas clínicas, atualmente a classificação se limita a oligoartrite, poliartrite e espondiloartrite axial.

Olha aí...

- A artrite psoriásica é a espondilite que mais causa DACTILITE ("dedo em salsicha"). Mais de 30% de seus portadores apresentam esta alteração. Outra característica da doença é a chamada **DISTRIBUIÇÃO EM RAIO**, isto é, a artrite começa numa determinada articulação do deto (ex: interfalangiana distal) e rapidamente se espalha para a interfalangiana proximal e para a metacarpofalangiana, acometendo todo aquele dedo. Os dedos adjacentes costumam ser inteiramente poupados nesses casos.

O **FENÔMENO DE KOEBNER** é uma manifestação clássica da psoríase: após uma lesão traumática cutânea surge uma placa de psoríase no local. O mesmo parece acontecer com a artrite psoriásica: o trauma articular pode ser um desencadeante da artrite.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Alguns detalhes importantes...

- A artrite psoriásica possui algumas peculiaridades radiológicas que ajudam no diagnóstico diferencial. Por exemplo: (1) deformidade em "ponta de lápis" nas falanges dos dedos, secundária à erosão óssea marginal progressiva; (2) reação periosteal "felpuda' na face anterior dos corpos vertebrais; (3) anquilose e osteólise extensas nas pequenas articulações periféricas; (4) maior frequência de ossificação das ênteses; (5) a distribuição "em raio" da artrite.
- **Em relação ao acometimento do esqueleto axial, ela difere da EA pelo fato de geralmente evoluir com: (1) SACROILEÍTE ASSIMÉTRICA**; **(2) ACOMETIMENTO PREDOMINANTE DA COLUNA CERVICAL** (inclusive com maior chance de luxação atlanto-axial), podendo poupar a coluna toracolombar; **(3) PRESENÇA DE MENOR QUANTIDADE DE SINDESMÓFITOS**, que tendem a ser anteriores e em formato de vírgula, tal qual na ARe e **(4) OSSIFICAÇÃO PARAVERTEBRAL**.

Achados Laboratoriais

Além do aumento dos marcadores inflamatórios...

- Os níveis de ÁCIDO ÚRICO aumentam na presença de extensas lesões cutâneas de psoríase.
- O HLA-B27 é encontrado em 50-70% dos pacientes com acometimento do esqueleto axial. Nos pacientes com acometimento exclusivo das articulações periféricas, o HLA-B27 está presente em < 20% dos casos.

Diagnóstico (Questão UNIFESP 2019)

A artrite psoriásica possui um conjunto próprio de critérios diagnósticos: os **critérios CASPAR**, que são altamente sensíveis e específicos, permitindo um diagnóstico precoce.

CRITÉRIOS CASPAR

Para receber o diagnóstico de artrite psoriásica é preciso ter indícios de doença inflamatória (articular, vertebral e/ou entesite) e pelo menos 3 dos 5 pontos abaixo:

(1) PSORÍASE ATUAL (VALE 2 PONTOS), HISTÓRIA PESSOAL E/OU FAMILIAR DE PSORÍASE

(2) PRESENÇA DE ALTERAÇÕES UNGUEAIS TÍPICAS DE PSORÍASE

(3) FATOR REUMATOIDE NEGATIVO

(4) DACTILITE OU HISTÓRIA DE DACTILITE IDENTIFICADA POR REUMATOLOGISTA

(5) EVIDÊNCIA RADIOGRÁFICA DE NEOFORMAÇÃO ÓSSEA JUSTARTICULAR EM MÃOS E/OU PÉS

Tratamento:

- Atualmente, o tratamento de primeira linha - que resolve tanto a psoríase quanto a artrite - consiste no uso de **AGENTES ANTI-TNF-ALFA.** Todos os cinco agentes disponíveis são igualmente eficazes, promovendo uma resposta terapêutica dramática, além de evitar o surgimento de deformidades articulares.
- **Paradoxalmente, os agentes anti-TNF-alfa podem desencadear um quadro de psoríase**, em geral na forma pustular palmoplantar. No entanto, mesmo quando isso acontece, na maioria das vezes o tratamento pode ser continuado.
- O **SECUKINUMABE** (anticorpo monoclonal anti-IL-17) também se mostrou eficaz tanto no controle da psoríase quanto da artrite. O **TOFACITINIBE** (inibidor oral da JAK) é considerado uma opção eficaz para os pacientes que não respondem de forma adequada aos agentes biológicos parenterais.
- Tradicionalmente, porém, o tratamento era feito com as mesmas DARMD orais empregadas na AR, com destaque para o MTX e a sulfassalazina. No entanto, tais drogas são menos eficazes do que os agentes biológicos anti-TNF, e parecem não evitar a progressão radiográfica da doença.

Artrite Enteropática

Conceitos

- As doenças inflamatórias intestinais **(CROHN E RETOCOLITE)** se associam à ocorrência de espondiloartrite soronegativa!
- Estudos recentes apontam para a associação entre um fenótipo clínico de espondilite anquilosante (acometimento do esqueleto axial) em 1-10% dos portadores de DII. Por outro lado, de 10-50% dos portadores de DII desenvolvem um fenótipo clínico de acometimento predominante de articulações periféricas... Isso acontece tanto na DC quanto na RCU, sendo as lesões osteoarticulares indistinguíveis entre essas duas entidades.
- A associação com HLA-B27 é maior nos indivíduos com fenótipo de espondilite anquilosante (entre 30-70% desses paciente são positivos para o HLA-B27). Já no fenótipo de artrite periférica, a associação com HLA-B27 é bem menos frequente (15% ou menos).

O encontro de alterações macro ou microscópicas na ileonoscopia é comum em portadores de espondiloartrite soronegativa: 1/3 a 2/3 dos casos, mesmo na ausência de DII clinicamente manifesta.

MUITO IMPORTANTE!

- ✓ O quadro semelhante à espondilite anquilosante pode preceder o surgimento da DII e não possui correlação com o grau de atividade da doença intestinal. O quadro de artrite periférica também pode preceder o início da DII ou aparecer depois, mas a artrite periférica **PODE OU NÃO ACOMPANHAR O GRAU DE ATIVIDADE DA DOENÇA INTESTINAL** (em geral os surtos autolimitados de oligoartrite assimétrica acompanham a atividade intestinal, mas o padrão de poliartrite simétrica crônica e persistente segue um curso independente da atividade intestinal.

Então...

- Padrão de **ESPONDILITE: não** acompanha atividade de doença.
- Padrão de **ARTRITE PERIFÉRICA: pode ou não** acompanhar a atividade de doença.
  - ✓ **Oligoartrite assimétrica: ACOMPANHA**
  - ✓ **Poliartrite simétrica: NÃO ACOMPANHA**

Detalhe importante...

- As alterações radiográficas encontradas no fenótipo de acometimento do esqueleto axial são indistinguíveis da EA idiopática, isto é, sacroileíte bilateral, simétrica e espondilite anquilosante ascendente. Em relação ao acometimento periférico, vale frisar que raramente ocorrem erosões e destruição articular.

Frente a um quadro clinicoradiológico de EA, na ausência de HLA-B27 e na ausência de alterações cutâneo-ungueais de psoríase, é mandatório investigar a presença de DII, lançando mão de exames endoscópicos. A maior probabilidade é que se trate de artrite enteropática (lembrar que na EA a imensa maioria é HLA-B27+, e na artrite psoriásica a maioria tem psoríase evidente).

Tratamento

- Atualmente o tratamento de escolha consiste no uso de **AGENTES ANTI-TNF-ALFA**, que controlam tanto a doença intestinal quanto a doença articular. OS AINE podem ser usados para controle sintomático, mas em alguns pacientes desencadeiam atividade da DII.

SÍNDROME SAPHO

Trata-se de um acrônimo para SINOVITE, ACNE, PUSTULOSE, HIPEROSTOSE e OSTEÍTE.

- A acne costuma ser grave, do tipo conglobata ou fulminante. A pustulose com frequência é do tipo palmoplantar. A hiperostose costuma ser evidente na junção esternoclavicular e na coluna vertebral. A osteíte é caracterizada por surtos de osteomielite asséptica. Por fim, a sinovite é marcada por artrite axial e/ou periférica.
- Por causa dessas características, esta condição acaba entrando no diagnóstico diferencial das espondiloartrites soronegativas, porém, **NÃO HÁ ASSOCIAÇÃO COM HLA-B27!** Em alguns pacientes a bactéria **PROPRIONIBACTERIUM ACNES** pode ser culturada dos tecidos inflamados (incluindo ossos e articulações), sugerindo uma etiologia infecciosa.
- A resposta ao tratamento antimicrobiano prolongado (**TETRACICLINA ORAL**), bem como a piora das lesões cutâneas em alguns pacientes em resposta aos agentes anti-TNF-alfa, corroboram esta impressão. Possivelmente, no entanto, grande parte das manifestações clínicas da síndrome SAPHO parecem decorrentes de um fenômeno de autoinflamação exagerada desencadeado pela exposição ao micro-organismo. Isso explica a boa resposta aos agentes anticitocinas, como o **ANAKINRA**, um antagonista do receptor de IL-1.

RESUMINDO! A síndrome de Sinovite, Acne, Pustulose, Hiperostose e Osteomielite (SAPHO) é uma rara doença inflamatória dos ossos, articulações e da pele caracterizada por uma variedade de manifestações que incluem pustulose palmoplantar, acne conglobada, acne fulminante e hidradenite supurativa. Do ponto de vista musculoesquelético, observa-se também hiperostose esternoclavicular e da coluna, focos recorrentes crônicos de osteomielite estéril e artrite axial/periférica. Laboratorialmente encontramos VHS elevada e coexistência de com DIIs em 8% dos casos. O tratamento consiste em AINEs para controle dos sintomas, ATB e em alguns casos MTZ. Em casos refratários ao MTX, podemos lançar mão de inibidores de TNF-alfa.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3. SÍNDROME DE SJOGREN

Introdução

- É atualmente **MAIS COMUM QUE O LES**. Acomete predominantemente **MULHERES DE 30-40 ANOS**.
- Consiste em um "**INFILTRADO DE LINFÓCITOS EM GLÂNDULAS EXÓCRINAS DO ROSTO**". O resultado é "**BOCA SECA E OLHO SECO**". É a "**DOENÇA SECA**". Pode atacar qualquer lugar, mas o local primordial é a glândula exócrina do rosto. **Rins, pulmões e SNC** são exemplos de outros órgãos acometidos. É uma doença bastante subdiagnosticada na prática médica, mas é **INCONFUNDÍVEL COM LÚPUS**. A gente discutiu "lúpus seco"? Não...
  - ✓ É uma síndrome idiopática, mas existem indícios de que talvez seu desencadeante ambiental seja uma infecção por **ENTEROVÍRUS**, que alteraria o funcionamento das glândula salivais e lacrimais.

Independentemente da origem étnica, existe associação da síndrome de Sjogren com o DHLA-DQA1*0501.

- ✓ Além da infiltração tecidual linfocítuca por células T, esses pacientes costumam apresentar linfócitos B hiperreativos. Assim, é comum o encontro de **HIPERGAMAGLOBULINEMIA**, com anticorpos contra imunoglobulinas (**FATOR REUMATOIDE POSITIVO**), bem como **AUTOANTICORPOS ANTI-RO E ANTI-LA** (a presença destes se associa a uma doença de curso mais grave e longa duração, acompanhada de aumento das glândulas salivares, manifestações extraglandulares (sistêmicas) e maior infiltração linfocítica das pequenas glândulas labiais (conforme observado na biópsia de lábio).

Clínica

XEROFTALMIA + XEROSTOMIA. Pode ser primária ou secundária:

PRIMÁRIA: MAIOR CHANCE DE ACHADOS EXTRAGLANDULARES → FENÔMENO DE RAYNAULD; ATR I; VASCULITE CUTÂNEA; SÍNDROME DE FANCONI.

SECUNDÁRIA: pode decorrer de **AR, LES, ESCLEROSE SISTÊMICA, CIRROSE BILIAR PRIMÁRIA.**

OBSERVAÇÃO 1: **CÁRIE** é um achado comum.

OBSERVAÇÃO 2: há **AUMENTO DO RISCO DE LINFOMA ↑40x** (qual linfoma? **EXTRA-NODAL DE CÉLULA B DA ZONA MARGINAL**). "**SJOGREN + NODULAÇÃO EM PARÓTIDA = PENSAR EM LINFOMA DA ZONA MARGINAL**". Aumento de parótidas e HIPOCOMPLEMENTENEMIA são fatores de risco para linfoma na síndrome de Sjogren.

OBSERVAÇÃO 3: pegadinha de prova → **SJOGREN + NODULAÇÃO FORA DA PARÓTIDA = PSEUDOLINFOMA**. Não é tumor! É reação da doença!

MANIFESTAÇÕES PREDITORAS DE LINFOMA NA SÍNDROME DE SJOGREN:

- ✓ Aumento persistente de parótidas
- ✓ Púrpura cutânea
- ✓ Leucopenia
- ✓ Crioglobulinemia
- ✓ Hipocomplementenemia (C4 baixo)
- ✓ Anti-Ro e anti-La positivos
- ✓ Centros germinativos ectópicos nas pequenas glândulas salivares labiais

Atenção...

- Em relação às manifestações extraglandulares, o conceito fundamental é: elas PREDOMINAM NO SJOGREN PRIMÁRIO, aparecendo em até 1/3 dos pacientes (são incomuns no Sjogren secundário).
- As manifestações sistêmicas são didaticamente subdivididas em 3 categorias (1) epitelite autoimune. (2) deposição de imunocomplexos e (3) linfoma;
  - ✓ O termo **EPITELITE AUTOIMUNE** se refere a um processo de infiltração linfocitária periepitelial de órgãos parenquimatosos. Os órgãos mais comumente afetados são os **pulmões, rins e fígado**. Pode haver **pneumonia intersticial, nefrocalcinose, ATR I** e achados semelhantes ao de **colangite biliar primária.** Em todos esses pacientes é comum o encontro de sinais e sintomas gerais como **febre baixa, fadiga, mialgia, artralgia e fenômeno de Raynaud.**

A artrite associada à síndrome de Sjogren primária é a do tipo **NÃO EROSIVA** e pode evoluir com **ATROPATIA DE JACCOUD.**

- ✓ A **DEPOSIÇÃO DE IMUNOCOMPLEXOS** geralmente causa vasculite de pequenos vasos. Clinicamente se observa **púrpura**, às vezes associada a um **rash urticariforme e ulcerações cutâneas**, além e **mononeurite múltipla e GN membranoproliferativa**. Neste grupo está incluído o "neuro-Sjogren", isto é, acometimento do SNC. Alguns pacientes desenvolvem **mielite transversa** associada à presença do **autoanticorpo antiaquaporina-4.**

Diagnóstico

TESTE DE SCHIRMER + (se < 5mm: seco; se > 10mm: normal; se 5-10mm: hipolacrimejamento).

TESTE ROSA-BENGALA + (pinga um anestésico, prega um durex no olho e puxa – se corar de rosa = ceratite seca).

BIÓPSIA DE LÁBIO INFERIOR + (se negativa, não exclui a doença).

ANTI-RO OU ANTI-LA + (FAN +).

CINTILOGRAFIA DE GLÂNDULA SALIVAR +

Aprofundando...

Para receber o diagnóstico de Sjogren secundário, é preciso ter uma outra doença autoimune diagnosticada, associado aos itens I ou II, mais pelo menos dois dos itens III, IV ou V.

(I) SINTOMAS OCULARES: presença de pelo menos um dos seguintes: olhos secos todos os dias por mais de 3 meses, sensação recorrente de corpo estranho ou uso de colírios substituos das lágrimas mais de 3x ao dia.

(II) SINTOMAS ORAIS: presença de pelo menos um dos seguintes: sensação de boca seca por mais de 3 meses, glândulas parótidas edemaciadas de forma recorrente ou persistente ou uso de líquodos para auxílio na deglutição de alimentos.

(III) SINAIS OCULARES: teste de Schirmer positivo ou escore de rosa bengala maior ou igual a 4.

(IV) HISTOPATOLOGIA: escore de foco maior ou igual a 1 em uma glândula salivar menor

(V) ENVOLVIMENTO DE GLÂNDULA SALIVAR: resultado positivo em cintilografia salivar ou sialografia de parótida

(VI) PRESENÇA DE AUTOANTICORPOS: anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB.

É importante atentar para os critérios de EXCLUSÃO do diagnóstico: **(1)** história de irradiação de cabeça e pescoço; **(2)** hepatite C; **(3)** AIDS; **(4)** linfoma preexistente; **(5)** doença enxerto vs hospedeiro; **(6)** sarcoidose; **(7)** uso de drogas anticolinérgicas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

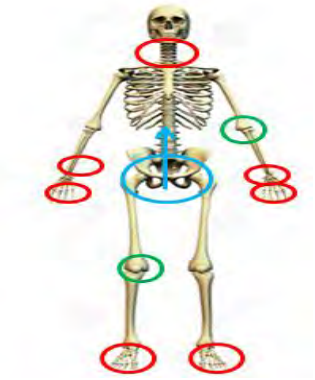
Tratamento

- MEDIDAS GERAIS: LÁGRIMA ARTIFICIAL, SALIVA ARTIFICIAL, USO DE ÓCULOS DE NATAÇÃO À NOITE. Drogas que reduzem a secreção lacrimal devem ser evitadas, como diuréticos, certos anti-hipertensivos e antidepressivos, assim como quaisquer medicamentos com efeito anticolinérgico.

- Para xerostomia o melhor remédio é a **ÁGUA!** Casos mais graves de síndrome seca podem receber drogas com ação colinérgica como a **PILOCARPINA** (5mg x/dia) ou a **CEVIMELINA** (30mg 3x/dia), ambas bem toleras pela via oral.

- Artrite ou artralgia respondem bem a **HIDROXICLOROQUINA** ou **MTX**

- SE MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS INTENSAS: CORTICOIDE ± IMUNOSSUPRESSOR (ASSOCIA IMUNOSSUPRESSOR – RITUXIMAB - SE NÃO RESOLVER). Na presença de linfoma de alto grau o tratamento consiste na combinação de esquema CHOP com rituximab.



ARTRITE REUMATOIDE
- *Sinovite crônica*
- *Mãos, pés, punhos e pronto.*
- *Padrão bilateral.*

ESPONDILITE ANQUILOSANTE
- *Entesite crônica*
- *Axial ascendente e calcificante*

SÍNDROME DE REITER
- *Oligo ou monoartrite assimétrica*
- *Grandes articulações (pp joelho).*

ARTRITE PSORIÁSICA
- *Todos acima + Distal + Multilante*

4. LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Colagenoses

Definições:

- Doença autoimune em que o paciente fabrica **anticorpos contra o tecido conjuntivo**

- Representantes: LES, esclerodermia, miopatias inflamatórias idiopáticas (dermato/polimiosite = já vistos), síndrome de Sjogren, doença mista do tecido conjuntivo

Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

"É a doença das ites e penias que entram em surtos e remissões!"

Epidemiologia:

- Mulher jovem (15-45 anos). "Lady Gaga Negra"

Patogenia:

- Na maioria dos pacientes com LES podemos observar:
  - ✓ Deficiência de C2 e C4/HLA-DRB 2 e 3
  - ✓ Estrogênio/Raça Negra
  - ✓ Tabagismo

Critérios Diagnósticos Antigos: Excelente forma de aprender as manifestações clínicas! "Precisava preencher 4/11 critérios para o diagnóstico."

→ Pele e Mucosas:

(1) RASH MALAR (em asa de borboleta/piora com o sol)

(2) FOTOSSENSIBILIDADE (aparecimento de NOVAS lesões cutâneas após pouco tempo de exposição ao sol)

(3) LÚPUS DISCOIDE (evolui com CICATRIZ atrófica central)

(4) ÚLCERAS ORAIS (indolores)

→ Articulação:

(5) ARTRITE NÃO EROSIVA ≥ 2 ARTICULAÇÕES (não há deformidade articular, diferente da artrite reumatoide*)

(*) Se houver deformidade articular no LES: é ATROPATIA DE JACCOUD (para diferenciar, basta sar o RX. A deformidade da artropatia de Jaccoud é decorrente de froxura ligamentar e não de deformidade articular! Outra forma para diferenciar é o realinhamento da articulação: é possível na artropatia de Jaccoud, mas não é possível na artrite reumatoide.

→ Serosas:

(6) PLEURITE OU PERICARDITE

(*) A paciente com LES pode ter peritonite, mas não é critério! Outro cuidado: o critério só entra uma única vez! Se houver pleurite e pericardite juntas, só conta como um critério!

ATÉ AQUI, É LÚPUS BRANDO!

Até aqui **não precisa tratamento com imunossupressão**! É um lúpus leve... Posso fazer corticoide tópico (pele e mucosas), anti-maláricos (sintomas articulares), corticoide oral em dose anti-inflamatória (serosite)... Não precisa imunossupressão! **Detalhe:** a **TALIDOMIDA** é uma boa opção terapêutica para o **lúpus discoide.**

Síndrome Lúpus-Like ("fármaco-induzido")

- Aparece como um lúpus BRANDO
- Principais drogas envolvidas: **PHD** = **procainamida** (maior risco), **hidralazina** (mais comum), **difenilhidantoína** (fenitoína). **Isoniazida** também causa.

→ Hematológico:

(7) ANEMIA HEMOLÍTICA COM RETICULOCITOSE, LEUCOPENIA (< 4.000), LINFOPENIA (< 1.500), PLAQUETOPENIA (< 100.000)

(*) A anemia mais comum do LES é a anemia da doença crônica! Mesmo assim, quem entra como critério diagnóstico é a anemia hemolítica! E atenção: o critério hematológico entra só como um critério! Mesmo se houver pancitopenia, é só um critério!

ATÉ AQUI É LÚPUS MODERADO!

Se pegou 'sangue', é moderado! Aqui não tem pra onde fugir! O tratamento envolve corticoide sistêmico em dose imunossupressora!

→ Rim:

(8) PROTEINÚRIA > 500MG/DIA OU ≥ 3+ OU CILINDROS CELULARES

(*) Também só entra como um critério!

→ Neurológico:

(9) CONVULSÃO OU PSICOSE (*) Idem! Só entra como um critério!

ATÉ AQUI É LÚPUS GRAVE! Se pegou rim e cabeça, é grave!

→ Imunológico:

(10) ANTI-DNAdh, ANTI-SM, ANTIFOSFOLIPÍDIO**

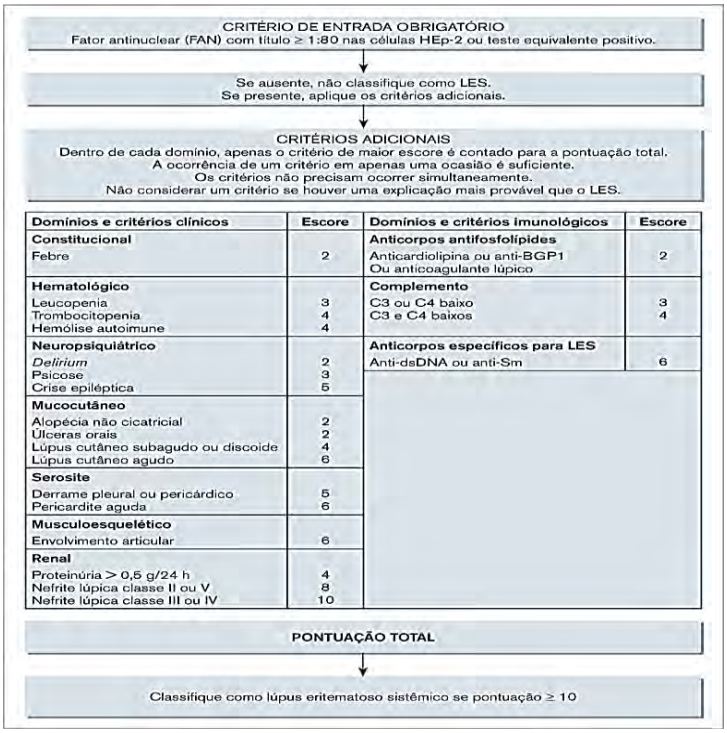
(*) Se tiver todos positivos, também só entra como um critério!

(**) Quem tem anticorpo antifosfolipídio positivo pode gerar VDRL positivo mesmo na ausência de sífilis! Então, um VDRL falso positivo é uma forma indireta de você encontrar o anticorpo antifosfolipídio! Geralmente isso acontece em baixos títulos (< 1:8). Para ter certeza que não é sífilis, basta pedir um FTA-ABS.

→ Imunológico 2:

(11) FAN POSITIVO

Critérios Diagnósticos EULAR/ACR 2019:



CRITÉRIO DE ENTRADA OBRIGATÓRIO
Fator antinuclear (FAN) com título ≥ 1:80 nas células HEp-2 ou teste equivalente positivo.

↓

Se ausente, não classifique como LES.
Se presente, aplique os critérios adicionais.

↓

CRITÉRIOS ADICIONAIS
Dentro de cada domínio, apenas o critério de maior escore é contado para a pontuação total.
A ocorrência de um critério em apenas uma ocasião é suficiente.
Os critérios não precisam ocorrer simultaneamente.
Não considerar um critério se houver uma explicação mais provável que o LES.

Domínios e critérios clínicos	Escore	Domínios e critérios imunológicos	Escore
Constitucional		**Anticorpos antifosfolípides**	
Febre	2	Anticardiolipina ou anti-BGP1 Ou anticoagulante lúpico	2
Hematológico		**Complemento**	
Leucopenia	3	C3 ou C4 baixo	3
Trombocitopenia	4	C3 e C4 baixos	4
Hemólise autoimune	4		
Neuropsiquiátrico		**Anticorpos específicos para LES**	
Delirium	2	Anti-dsDNA ou anti-Sm	6
Psicose	3		
Crise epiléptica	5		
Mucocutâneo			
Alopécia não cicatricial	2		
Úlceras orais	2		
Lúpus cutâneo subagudo ou discoide	4		
Lúpus cutâneo agudo	6		
Serosite			
Derrame pleural ou pericárdico	5		
Pericardite aguda	6		
Musculoesquelético			
Envolvimento articular	6		
Renal			
Proteinúria > 0,5 g/24 h	4		
Nefrite lúpica classe II ou V	8		
Nefrite lúpica classe III ou IV	10		

PONTUAÇÃO TOTAL

↓

Classifique como lúpus eritematoso sistêmico se pontuação ≥ 10

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

O que mudou em relação aos critérios antigos?

A novidade já aparece na entrada, em que o paciente deve apresentar o FAN positivo. Agora, a febre foi considerada um critério quando > 38,3 graus. Úlceras nasais não são mais consideradas nos critérios da pele. No critério hematológico, linfopenia foi retirada. Coombs direto na ausência de anemia hemolítica não é mais critério. Dentro dos critérios neurológicos, mononeurite múltipla ou mielite ou neuropatia craniana/periférica foram retiradas. Cilindros hemáticos não são mais considerados nos critérios renais. Da parte imunológica também não são mais considerados VDRL falso positivo e nem queda de CH50.

Sendo assim...

CRITÉRIO DE ENTRADA

FAN com título ≥ 1:80 nas células hep-2 ou um teste positivo equivalente

- ✓ Se ausente, não classifique como LES
- ✓ Se presente, aplique critérios aditivos

CRITÉRIOS ADITIVOS

- Não conte um critério se houver uma explicação mais provável que LES
- A ocorrência de um critério em pelo menos uma ocasião é suficiente
- **A CLASSIFICAÇÃO DE LES REQUER PELO MENOS UM CRITÉRIO CLÍNICO E PONTUAÇÃO ≥ 10**
- Os critérios não precisam ocorrer simultaneamente
- Dentro de cada domínio, apenas o critério de maior peso é contado na pontuação final.

Síndrome do Anticorpo Antifosfolipídeo (SAF)

Conceitos:

- Pode ser primária ou secundária (geralmente por LES)
- Anticorpos atacam fosfolipídeos de membranas de células endoteliais

Diagnóstico:

"Precisa de 1 critério clínico + 1 critério laboratorial"

→ Clínico:

- Trombose (arterial ou venosa) CONFIRMADA POR EXAME (ex: doppler)
  - ✓ Arterial: principalmente no cérebro
  - ✓ Venosa: principalmente em MMII

Obs: livedo reticular e endocardite de Libman-Sacks são achados possíveis.

Obs: aqui também tem aterosclerose acelerada!

Obs: plaquetopenia e anemia hemolítica autoimune também podem ocorrer!

- Morbidade gestacional: **(1)** ≥ 3 abortos em gestações com menos de 10 semanas, desde que excluídas causas genéticas ou maternas; **(2)** aborto > 10 semanas; **(3)** prematuridade ≤ 34 semanas desde que associada a insuficiência uteroplacentéria (ex: eclampsia, pré-eclâmpsia, CIUR)

→ Laboratorial:

(1) ANTICARDIOLIPINA (valores altos/acima de percentil 99)

(2) ANTI-BETA-2-GLICOPROTEÍNA-1 (valores altos/acima do percentil 99)

(3) ANTICOAGULANTE LÚPICO

ATENÇÃO!

- O VDRL falso positivo não entra como diagnóstico de SAF!
- Os anticorpos devem permanecer alterados por 6-12 semanas! Ou seja, **VOCÊ TEM QUE REPETIR O EXAME ALTERADO EM 6-12 SEMANAS** (não precisa esperar para iniciar o tratamento).

Tratamento:

→ Assintomáticos (só anticorpo positivo):

- **AAS EM DOSE ANTI-AGREGANTE PLAQUETÁRIA** (não é consenso/alguns autores não fazem nada). GLICOCORTICOIDES E IMUNOSSUPRESSORES NÃO SÃO EFICAZES.

→ Sintomático (trombose):

- **ANTICOAGULAÇÃO** (ad eternum) visando INR 2,5 – 3,0 (algumas referências falam entre 2,0 – 3,0) com ou sem **AAS** (80-100mg/dia).
  - ✓ O papel dos novos anticoagulantes orais (inibidores diretos da trombina ou do fator Xa) ainda não está definido no tratamento dessa doença.
  - ✓ Se mesmo na vigência de anticoagulação o paciente apresentar episódios recorrentes de trombose, recomenda-se um curso de **imunoglobulina humana intravenosa** (400mg/kg/dia, por 5 dias).
  - ✓ Na SAAF catastrófica (trombose em três ou mais órgãos e tecidos ao mesmo tempo), como em geral o paciente se encontra em estado crítico, a anticoagulação deve ser feita com heparina parenteral, e não com warfarin oral. A heparina de escolha é novamente a de baixo peso molecular.

E se o paciente desenvolver trombocitopenia induzida por heparina (HIT)?

Neste caso, a droga de escolha é o **FONDAPARINUX** (7,5mg SC 1x/dia), tendo como opção aceitável a **RIVAROXABANA** (10mg VO 1x/dia).

  - ✓ Paciente que apresentam apenas positividade para os autoanticorpos da SAAF, sem história de trombose ou morbidade gestacional (principalmente quando os três autoanticorpos estão presentes, isto é, anticoagulante lúpico, anticardiolipina e antibeta-2-glicoproteína-1) possuem risco aumentado de trombose, mas esse risco não é alto o suficiente para justificar a anticoagulação profilática. O que se recomenda nesses casos, em particular quando o paciente possui diagnóstico de LES, é hidroxicloroquina + AAS diariamente.

→ Gestante atual + perda fetal prévia:

- **PROFILAXIA COM AAS EM DOSE ANTI-AGREGANTE + HEPARINA PROFILÁTICA**

ATENÇÃO!

O LES pode estar associado a um AVE isquêmico pelos seguintes motivos:

(1) VASCULITE CEREBRAL LÚPICA (raro); **(2) ENDOCARDITE DE VÁLVULA MITRAL COM ÊMBOLOS IMUNES QUE SE SOLTAM (LIBMAN-SACKS** - raro);

(3) TROMBOSE DE ARTÉRIA CEREBRAL POR SAF

LES e os autoanticorpos...

→ Anti-nucleares (FAN)

"O FAN não é um autoanticorpo isolado! O FAN representa um grupo de autoanticorpos antinucleares! Possui 98% de SENSIBILIDADE, porém baixa especificidade! Importante: geralmente no LES o FAN é positivo em títulos > 1:80. Abaixo disso geralmente são as outras condições que também positivam o FAN. LES deixa bem mais alto que isso!"

Quais os padrões do FAN?

HOMOGÊNEO: anti-histona ou anti-DNA

SALPICADO: anti-ENA (SM, RO, LA)

(1) Anti-DNA de dupla hélice ou nativo

- É o mais associado a nefrite lúpica
- É o segundo mais específico

(2) Anti-histona

- É o associado ao lúpus farmacoinduzido
  - ✓ Regra PHD: procainamida, hidralazina e difenilhidantoina

(3) Anti-ENA

- **Anti-SM:** mais específico
- **Anti-RNP:** mais associado a doença mista do tecido conjuntivo
- **Anti-RO/SSA:** associado a LES neonatal (BAVT, bradiarritmia), Sjogren, lúpus cutâneo subagudo e lúpus FAN negativo
- **Anti-LA/SSB:** associado a Sjogren e ausência de nefrite lúpica

→ Anti-citoplasmáticos:

(4) Anti-P: psicose lúpica

→ Anti-membrana:

(5) Anti-hemácia, linfócito, plaqueta, fosfolipídeo*, neurônio: relacionados a, respectivamente, anemia, linfopenia, plaquetopenia, SAF e convulsões

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Detalhe Importante!

O MONITORAMENTO DOS NÍVEIS DE ANTI-DNA NATIVO E COMPLEMENTO SÉRICO PODE SER ÚTIL PARA A TOMADA DE DECISÕES TERAPÊUTICAS PRECOCES. Por exemplo: num paciente com doença em remissão, o aumento progressivo dos títulos de anti-DNA nativo associado à queda dos níveis de complemento (especialmente o C3) prediz a ocorrência iminente de um flare da doença, em geral um surto de nefrite. Nesta situação, mesmo com o paciente ainda assintomático, podemos instituir um breve curso de glicocorticoide sistêmico (ou intensificação da terapia de manutenção), como prednisona 30mg/dia por 2 semanas. Tal conduta muitas vezes previne a ocorrência de um surto da doença.

(*)

ANTI-FOSFOLIPÍDEOS: aqui, na verdade, a literatura nem coloca como um anticorpo anti-membrana, mas vamos considerar para efeito didático, visto que os fosfolipídeos são constituintes da membrana plasmática. Trata-se na verdade, de UM GRUPO DE ANTICORPOS.

Vamos lá... O que temos que saber aqui? Uma paciente que tem LÚPUS + NÃO FEZ ANTICOAGULANTE + TTPA ALARGADO = ANTICOAGULANTE FOSFOLIPÍDEO POSITIVO! Pacientes que tem anticorpo antifosfolipídeo positivo TEM MAIOR CHANCE DE TROMBOSE. Os representantes são:

- ANTICOAGULANTE LÚPICO: paradoxo, não? A paciente portadora de anticoagulante lúpico pode trombosar em qualquer lugar, mas olha o laboratório dela: plaqueta baixa e TTPA alargado... É o laboratório de quem sangra! Pois é... Mas ela não está sangrando, está trombosando! Então: TROMBOSE + TTPA ALARGADO = PENSAR EM LES (com ANTIFOSFOLIPÍDEO POSITIVO).

Por que o nome do anticorpo é ANTICOAGULANTE e ele está relacionado com TROMBOSE?

Quando você pega essa paciente que tem o anticoagulante lúpico, seu coagulograma IN VITRO (no laboratório) está com TTPA alargado, assim como em quem faz heparina e está anticoagulado. Por isso o nome deste anticorpo: In vivo, é trombose. Porém In vitro, ele alarga o TTPA.

E se a paciente tiver Lúpus e estiver, também, fazendo heparina?

Nesse caso, basta analisar a clínica: se ela TROMBOSAR, ela provavelmente tem anticorpo antifosfolipídeo. Agora... Se ela estiver SANGRANDO, deve ser pelo uso da heparina ou mesmo de uma hemofilia.

Alguns outros detalhes...

- ✓ Na prática, os especialistas em LES utilizam escores formais que quantificam de maneira mais objetiva o grau de atividade da doença, permitindo seu acompanhamento evolutivo. O mais empregado é o **SLEDAU** (**se > 3, indica doença ativa, demandando mudanças no tratamento**).

O conceito básico é que a artrite lúpica é não erosiva por cursar com RX articular normal ao longo do tempo. No entanto, estudos recentes utilizando métodos de imagem como a **USG** mostram que 10-50% dos casos desenvolvem um certo grau de erosão articular. Raros pacientes preenchem critérios tanto para LES quanto para AR, e nestes casos surgem deformidades e erosões articulares irreversíveis no RX. Este quadro misto é chamado de **RHUPUS.**

- ✓ É preciso estar atento para o fato de que **O LES É FATOR DE RISCO PARA OSTEONECROSE**. Isso acontece tano pela doença em si quanto pelo seu tratamento com glicocorticoide. Este problema predomina nas extremidades de grandes ossos longos, como úmero, quadril e joelho. **Assim, dor monoarticular intensa e persistente nessas topografias deve nos motivar a investigar com RESSONÂNCIA MAGNÉTICA o diagnóstico.**
- ✓ Outra armadilha com a qual devemos ter cuidado é na presença de **MIOPATIA**. O LES pode causar **MIOSITE**, bem como o próprio tratamento com glicocorticoide. A diferenciação é feita pela clínica, sendo a miopatia do corticoide um diagnóstico de exclusão: como não ocorre franca inflamação muscular (trata-se de um distúrbio metabólico), não há mialgia, sensibilidade ao toque ou aumento de enzimas musculares; a miopatia do corticoide costuma aparecer poucas semanas após o uso de uma dose equivalente a > 40-60mg/dia e, talvez, este seja o critério diagnóstico mais importante: ocorre melhora da fraqueza muscular dentro de 3-4 semanas após a redução da dose ou suspensão da medicação.
- ✓ **Aqui vale mencionar outra clássica armadilha: quando o paciente apresenta psicose, como diferenciar a psicose lúpica (que melhora com corticoide) da psicose induzida por glicocorticoide (que piora com a medicação)?** Dois dados são importantes: **(1)** a psicose lúpica se associa a um anticorpo específico (o anti-P) e **(2)** a psicose do corticoide aparece já nas primeiras semanas de tratamento com uma dose > 40mg/dia de prednisona ou equivalente, melhorando de forma rápida com redução da dose ou desmame da medicação, sem apresentar associação com o anti-P.
- ✓ Não existem evidências que comprovem a eficácia do tratamento imunossupressor em casos de miocardite ou endocardite lúpica, porém, na prática, principalmente em frente a quadros graves, costuma-se ministrar corticoide em altas doses, além das demais medidas de suporte cabíveis (ex: tratamento da IC, arritmias, anticoagulação - esta última rotineiramente empregada na endocardite de Libman-Sacks).
- ✓ As principais manifestações oculares do LES são a síndrome seca (Sjogren secundário) e a conjuntividade aguda inespecífica. A visão raramente é afetada por esses problemas. O mesmo não pode ser dito, entretanto, quando o paciente desenvolve a rara e gravíssima vasculite retiniana, ou uma neurite óptica. Vale lembrar que catarata e glaucoma são complicações frequentes no LES, mas estão relacionadas ao tratamento com corticoide, e não com a doença em si.

Nefrite Lúpica

- 30-50% dos portadores de LES abre o quadro com manifestações renais e 60-80% desenvolve nefrite em algum momento durante sua evolução.
- Na prática, a biópsia renal costuma ser indicada em todo paciente com diagnóstico de LES que apresenta disfunção renal e/ou exame de urina alterado. O motivo é que a intensidade do tratamento idealmente deve ser pautada de acordo com o tipo de alteração histopatológica presente.

CRITÉRIOS PARA DEFINIR NEFRITE LÚPICA: PROTEINÚRIA > 500MG/24H OU PROTEINÚRIA ≥ 3 NO EAS OU CILINDROS CELULARES.

Lembrando... O ANTICORPO QUE CAUSA LESÃO RENAL É O ANTI-DNA NATIVO! Na nefrite lúpica, temos, caracteristicamente: **ANTI-DNA POSITIVO + ↓COMPLEMENTO.** Pode lesar qualquer lugar do néfron, mas o mais comum é a **GLOMERULOPATIA LÚPICA**. Existe uma classificação. Precisa saber todos? Não... Basta saber 2 (sublinhados):

I: rins normais – não trata. **II:** mesangial mínima – não trata. **III:** proliferativa focal (GEFS) – corticoide. **VI:** esclerosante (>90% dos glomérulos esclerosados) – TSR.

IV: PROLIFERATIVA DIFUSA – É A LESÃO GLOMERULAR **+ COMUM** NO LES e TAMBÉM A DE **PIOR PROGNÓSTICO**. Aqui há **SÍNDROME NEFRÍTICA**, podendo ou não ter proteinúria (inclusive na faixa nefrótica). Trata com **CORTICOIDE + IMUNOSSUPRESSOR (CICLOFOSFAMIDA OU MICOFENOLATO).**

V: MEMBRANOSA – temos que saber 2 coisas: (1) PODE SER A **MANIFESTAÇÃO INICIAL DO LES** (**SÓ PROTEINÚRIA**, sem hematúria); (2) **PODE NÃO TER O ANTI-DNA POSITIVO e ↓COMPLEMENTO** (**EXCEÇÃO!**). O tratamento é com **CORTICOIDE + IECA. Em alguns casos há até melhora espontânea.** Se tiver fatores prognósticos (homem, raça negra, HAS, em piora...), optamos pelo tratamento com **CORTICOIDE + IMUNOSSUPRESSOR!**

Não há consenso quanto à melhor abordagem, pois existe dentro desta classe grande heterogeneidade de curso clínico e prognóstico. Pacientes com depósitos subepiteliais de "aspecto membranoso" associados a uma intensa proliferação endocapilar são tratados de forma semelhante à classe IV. Já aqueles com proteinúria nefrótica isolada, sem HAS ou disfunção renal, podem ser observados, recebendo apenas drogas redutoras de proteinúria como IECA/BRA. Frente ao surgimento de síndrome nefrótica e/ou azotemia progressiva, a maioria indica tratamento com corticoide + imunossupressor.

FICA ATENTO! Se **PROTEINÚRIA + HEMATÚRIA** = é **PROLIFERATIVA DIFUSA**! Na prova, SE **PROTEINÚRIA PURA**, marca **NEFROPATIA MEMBRANOSA.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TRATAMENTO

- PARA TODOS: HIDROXICLOROQUINA (!) + PROTETOR SOLAR + INTERROMPER TABAGISMO + CONTROLE DE COMORBIDADES

- FORMA CUTÂNEO-ARTICULAR: SINTOMÁTICOS +

- ✓ Os AINE são habitualmente eficazes no controle de manifestações como fadiga, artralgia/artrite e dermatite. No entanto, há dois principais problemas com seu uso prolongado: (1) portadores de LES têm risco aumentado de desenvolver meningite asséptica por exposição aos AINE; e (2) o risco de IAM - com todos os AINE, mas principalmente com os inibidores da COX-2 - também está aumentado nesses pacientes.

- Em caso de ausência de resposta com os medicamentos acima, **GLICOCORTICOIDES EM BAIXAS DOSES** são opções.

- ✓ Existem evidências de que a **DHEA** é capaz de reduzir atividade da doença. Por ser menos estudada, esta seria uma opção, por exemplo, no paciente que vinha em uso de antimalárico e precisa suspender a medicação devido ao surgimento de retinopatia.
- ✓ Recentemente, uma nova droga foi adicionada ao arsenal terapêutico o **BELIMUMABE**. A taxa de resposta de manifestações como fadiga, rash e artrite gira em torno de 50%. Os principais respondedores são justamente os pacientes que apresentam maiores graus de atividade da doença (SLEDAI > 10, anti-DNA alto, complemento baixo). É de alto custo. Usado 1x/semana via injeção subcutânea.

TRATAMENTO DE MANIFESTAÇÕES GRAVES

- Com risco à vida ou à função de um ou mais órgãos, o **TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR AGRESSIVO ESTÁ INDICADO.** Em geral, é feito em duas etapas: **(1) indução da remissão** e **(2) manutenção da remissão.**

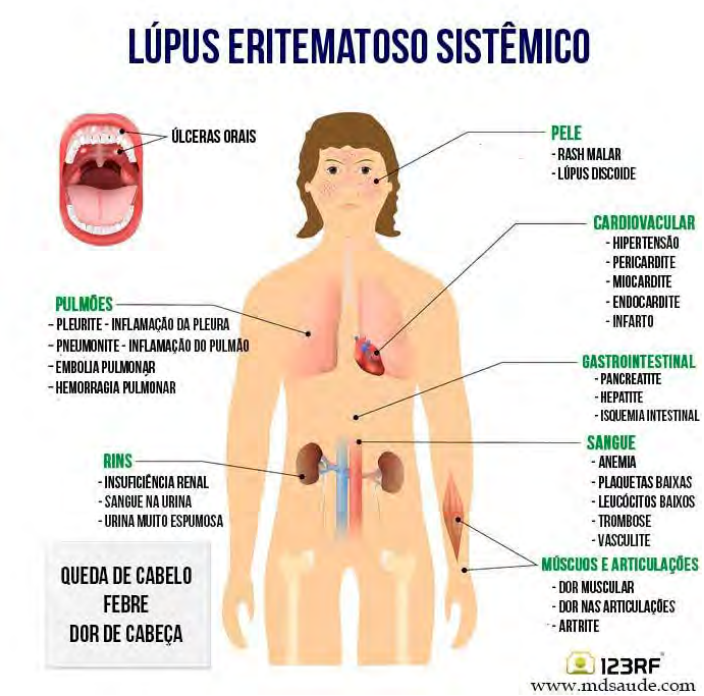
- A base da terapia de **INDUÇÃO DA REMISSÃO** é o **GLICOCORTICOIDE EM ALTAS DOSES ASSOCIADO A ALGUM AGENTE IMUNOSSUPRESSOR/CITOTÓXICO**, geralmente ciclofosfamida (melhor para brancos e asiáticos) ou micofenolato (melhor para negros). O glicocorticoide começa a agir em 24h. Os imunossupressores/citotóxicos, por outro lado, levam de 3-16 semanas para exercer seu efeito pleno.

- Na **vigência de lesões orgânicas fulminantes**, optar por **PULSOTERAPIA COM METILPREDNISOLONA**, seguido de corticoterapia oral. Em lesões orgânicas graves, porém não fulminantes (bem como após a pulsoterapia), pode-se utilizar prednisona oral 0,5-1,0mg/kg/dia (ou equivalente) por 4-6 semanas, com desmame progressivo conforme resposta clínica (idealmente o mais rápido possível), até chegar numa dose de manutenção entre 5-10mg/dia.

Há estudos em andamento avaliando a combinação de micofenolato + rituximabe na ausência de glicocorticoide como tratamento de manutenção nas formas graves da doença. O rituximabe (anticorpo monoclonal anti-CD20, uma droga biológica que "depleta" especificamente linfócitos B) ainda não tem papel estabelecido em nenhuma etapa do tratamento do LES.

A azatioprina não deve ser usada na terapia de indução de remissão, por ser menos eficaz do que as duas drogas anteriormente citadas. Todavia, pode ser usada no tratamento de manutenção da remissão, por ser relativamente menos tóxica.

- Infecções oportunistas e morte como complicação do tratamento agressivo de indução da remissão têm incidência equivalente comparando-se o micofenolato com a ciclofosfamida, porém esta última é geralmente mais tóxica. O principal efeito colateral do micofenolato é a diarreia, enquanto a ciclofosfamida possui múltiplos efeitos colaterais frequentes, incluindo náusea, amenorreia e leucopenia. Outra vantagem do micofenolato é que ele é uma medicação de uso oral diário. Já a ciclofosfamida costuma ser ministrada através de pulsos intravenosos 1x por mês durante 6 meses (apesar de também poder ser ministrada pela via oral diariamente).



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- Atingida a remissão, a terapia de indução é trocada pela de **MANUTENÇÃO DA REMISSÃO**. **INSTITUI-SE O DESMAME DO GLICOCORTICOIDE ATÉ UMA DOSE MÍNIMA, ALIADO AO USO DE MICOFENOLATO OU AZATIOPRINA**. Repare que a ciclofosfamida não é empregada na terapia de manutenção, devido a sua grande toxicidade. Assim, uma vantagem adicional do micofenolato é que, devido a sua eficácia e segurança, ele pode ser mantido nas duas fases do tratamento. Evidências recentes sugerem que ele é superior à azatioprina no tratamento de manutenção na nefrite lúpica.

Tanto a ciclofosfamida quanto o micofenolato são teratogênicos. Recomenda-se que antes de engravidar a paciente esteja sem usar as medicações por pelo menos 3 meses. A hidroxicloroquina e a azatioprina, por outro lado, podem ser usadas durante a gestação.

- Antes de introduzir a azatioprina, recomenda-se que o paciente seja submetido à pesquisa genética de deficiência homozigótica da enzima TMPT. Portadores dessa deficiência têm risco elevado de aplasia de medula quando expostos às doses terapêuticas de azatioprina.

Qual o papel dos inibidores de calcineurina (ex: ciclosporina, tacrolimus) no tratamento das formas graves de LES? Estudos chineses mostraram que a terapia de indução de remissão na nefrite lúpica com glicocorticoide + micofenolato em baixas doses + tacrolimus teria eficácia superior à da terapia tradicional que combina glicocorticoide com ciclofosfamida. Tais achados, porém, não foram reproduzidos no ocidente. Pelo fato de os inibidores da calcineurina não apresenteram mielotoxicidade, por aqui eles têm sido utilizados nos pacientes que desenvolvem mielotoxicidade com o uso de ciclofosfamida ou micofenolato, bem como no paciente que apresenta citopenias graves refratárias aos glicocorticoides, e como alternativa nos pacientes com qualquer manifestação lúpica grave refratários à terapia de indução da remissão com glicocorticoide + micofenolato ou ciclofosfamida. O principal problema relacionado aos inibidores de calcineurina é seu potencial de nefrotoxicidade.

SITUAÇÕES ESPECIAIS NO LES

GLOMERULONEFRITE CRESCÊNTICA

Nenhum ensaio clínico controlado e randomizado de grande porte avaliou de forma específica o tratamento da GN lúpica grave com predomínio de crescentes (proliferação extracapilar) na biópsia renal. Logo, a melhor abordagem para este subgrupo especial é incerta. **Tradicionalmente se recomenda pulsoterapia com glicocorticoide + ciclofosfamida como terapia de indução da remissão.**

NEFRITE LÚPICA MEMBRANOSA (CLASSE V)

Quando a biópsia revela um padrão misto em que a lesão glomerular membranosa se acompanha de alterações proliferativas (tipo classe III ou VI), não há dúvida: o tratamento deve ser a imunossupressão agressiva convencional.

No entanto, nos raros casos de glomerulopatia membranosa "pura", isto é, sem alterações proliferativas, o tratamento é incerto. A maioria dos autores, porém, recomenda imunossupressão agressiva a presença de sinais de mau prognóstico, particularmente proteinúria maciça (que também tem indicação de IECA/BRA). De qualquer forma, não há evidências de que a imunossupressão evite de fato a evolução para a perda de função renal.

GRAVIDEZ

A FERTILIDADE NÃO É AFETADA PELA PRESENÇA DE LES. Contudo, há aumento na mortalidade fetal em 2-3x, principalmente na vigência de doença ativa.

A base terapêutica é o uso de **GLICOCORTICOIDE.** Com exceção dos fluorados, como dexametasona e betametasona, todos os demais (incluindo prednisona e prednisolona) têm baixa penetração na barreia placentária (categoria A).

Apesar de não serem teratogênicos, os glicocorticoides que cruzam a placenta, particularmente a betametasona, devem ser evitados durante a gestação, pelo risco de causar baixo peso ao nascer, alterações no desenvolvimento do SNC e aumento no risco de síndrome metabólica na vida adulta.

Inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) e rituximabe são **categoria C.**

Azatioprina, hidroxicloroquina, micofenolato e ciclofosfamida são **categoria D.**

A única droga absolutamente contraindicada é o MTX (**categoria X**).

Então...

LES ativo durante a gestação deve ser tratado com glicocorticoide (prednisona ou prednisolona na menor dose possível), hidroxicloroquina e, se necessário em casos refratários, associação de azatioprina.

E o aleitamento?

ACREDITA-SE QUE TODAS AS DROGAS EMPREGADAS NO TRATAMENTO PASSAM PELO LEITE MATERNO. Os riscos para o bebê não são totalmente conhecidos. Desse modo, **RECOMENDA-SE QUE NUTRIZES COM LES EM ATIVIDADE E NECESSIDADE DE TRATAMENTO CONSIDEREM SUSPENDER O ALEITAMENTO MATERNO.**

Pacientes com SAAF e história de perda geral prévia devem fazer uso de **HEPARINA EM DOSE ANTICOAGULANTE + AAS DURANTE TODA A GESTAÇÃO**. Lembrar que o warfarin é teratogênico, e os novos anticoagulantes orais ainda estão sendo estudados.

A OCORRÊNCIA DE GRAVIDEZ NÃO PARECE AUMENTAR A ATIVIDADE DO LES, pelo contrário: em geral não ocorre atividade da doença durante a gestação. Todavia, no pequeno grupo em que a doença exacerba a morbimortalidade materno-fetal aumenta sobremaneira, sendo indicado lançar mão de corticoterapia em altas doses e parto o mais breve possível.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

VACINAÇÃO

Recomenda-se que os portadores de LES sejam vacinados com **TODAS** as vacinas do calendário habitual, incluindo a **ANTIPNEUMOCÓCICA E ANTI-INFLUENZA. NÃO HÁ EVIDÊNCIAS DE QUE A VACINAÇÃO PROVOQUE SURTOS DE ATIVIDADE DA DOENÇA.**

LES E CÂNCER

Algumas neoplasias têm sua incidência aumentada. **Os principais tipos relatados são LINFOMAS NÃO HODGKIN, TIREOIDE, PULMÃO, FÍGADO, VULVA E VAGINA.**

LÚPUS FARMACOINDUZIDO

- Diversas drogas podem causar um quadro lúpus-like. As principais peculiaridades são:

- ✓ FAN positivo, febre, dermatite, artrite e serosite (quadro clássico)
- ✓ **RARAMENTE HÁ NEFRITE OU ACOMETIMENTO DO SNC**
- ✓ **ANTI-DNA TIPICAMENTE NEGATIVO**
- ✓ Associação com **ANTI-HISTONA POSITIVO**
- ✓ Menor predileção pelo sexo feminino
- ✓ Predomínio em brancos
- ✓ Melhora do quadro semanas após a suspensão da droga implicada

- É importante perceber que, ao contrário do que muitos pensam, **A PRESENÇA DE ANTI-HISTONA NÃO É SUFICIENTE PARA FIRMAR UM DIAGNÓSTICO DE LÚPUS FARMACOINDUZIDO**. Este marcador também costuma ser positivo no LES idiopático! O diagnóstico de lúpus farmacoinduzido é suspeitado pelos critérios acima descritos, mas na prática é um diagnóstico de exclusão.

A lista de drogas causadoras é enorme, mas as principais são **PROCAINAMIDA, HIDRALAZINA, DIFENILHIDANTOÍNA E AGENTES BIOLÓGICOS ANTI-TNF-ALFA**.

ATENÇÃO!

Se temos uma paciente com anti-DNA positivo, com nefrite lúpica, em uso de procainamida e também com anti-histona positivo, é mais provável que seja um **LUPUS FARMACOINDUZIDO ou LUPUS IDIOPÁTICO? IDIOPÁTICO!** Nesses casos, considerar as formas mais graves!

5. ESCLEROSE SISTÊMICA

Epidemiologia

- Mulher de meia-idade (35-55 anos)
- História familiar em parente de primeiro grau é fator importante
- Tabagismo NÃO aumenta o risco

Fisiopatologia

- **FIBROSE**

"Aqui o padrão de ataque não é em surtos e remissões! Aqui o ataque no tecido conjuntivo é permanente!"

- **TEORIA VASCULAR (VASOCONSTRIÇÃO)**

"O ataque ao tecido conjuntivo leva a uma vasoconstrição intensa, gerando fibrose do tecido que é nutrido."

- Ocorre necrose de **PELE**, **ESÔFAGO, RIM** e **PULMÃO**

Adendo...

- A esclerose sistêmica não é a única causa de esclerodermia ("endurecimento da pele"). Também constituem causas:

- ✓ Morfeias (esclerodermia "localizada", isto é, uma doença dermatológica: dormas gutata, difusa, bolhosa, linear, etc.
- ✓ Síndromes de superposição: doença mista do tecido conjuntivo, esclerose sistêmica/polimiosite
- ✓ Escleroderma diabético
- ✓ Escleroderma de Buschke
- ✓ Escleromixedema
- ✓ Doença enxerto vs hospedeiro crônica
- ✓ Esclerodermia paraneoplásica
- ✓ Etc

Formas Clínicas

→ **Forma localizada:**

- Só pega pele (não cai em prova)

→ **Formas sistêmicas:**

"Geram o acometimento de órgãos internos"

- **Cutânea difusa:** acomete pele em qualquer território
- **Cutânea limitada:** acomete pele de cotovelo/joelho para baixo
- **Visceral (< 5%):** não acomete pele

Anticorpos

- **Cutânea difusa:** ANTI-TOPOISOMERASE I (ANTI-SCL70) E ANTI-RNA POLIMERASE III
- **Cutânea limitada:** ANTI-CENTRÔMERO

As lesões...

- **ESCLERODACTILIA:** ACHADO DE MAIOR IMPORTÂNCIA PARA O DIAGNÓSTICO. Fibrose dos dedos das mãos (vai ocorrendo ao longo de anos/perda do pregueamento/espessamento/pele mais brilhosa/mãos em garra num processo mais crônico/úlceras nas pontas dos dedos com consequente reabsorção de falange distal, que vai encurtando de tamanho)
- **FÁCIES DA ESCLERODERMIA:** nariz fino, dentes aparecendo, microstomia

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **CALCINOSE:** calcificação do subcutâneo
- **TELANGIECTASIAS:** tipicamente de mucosa labial
- **FENÔMENO DE RAYNAUD:** costuma preceder em anos o aparecimento das demais manifestações clínicas. Fenômeno vasoconstrictor transitório dos dedos das mãos. Possui 3 fases: (1) palidez, pela vasoconstrição; (2) cianose, pela vasoconstrição mantida; (3) rubor, depois que a vasoconstrição se resolve, já que é temporária. Não passa obrigatoriamente pelas 3 fases, pois às vezes ocorre de forma muito rápida. Tipicamente desencadeado por frio, tabagismo, etc. Pode ser primário (doença de Raynaud) ou secundário (tipicamente da esclerodermia).

A presença de atrito tendíneo é sinal de **MAU PROGNÓSTICO!**

- ✓ Apesar de as manifestações dermatológicas superficiais dominarem o quadro clínico inicial, nesta fase também já está ocorrendo lesão de órgãos internos, que num primeiro momento é assintomática.
- ✓ Os principais órgãos-alvo são os PULMÕES e os RINS, que desenvolvem pneumonite intersticial difusa e atrofia parenquimatosa progressiva, respectivamente. O curso dessas lesões orgânicas tende a ser acelerado nos primeiros quatro anos após o início da doença, com frequência evoluindo para insuficiência respiratória e/ou renal terminais. Se isso não acontecer dentro deste período, espera-se que as lesões orgânicas se estabilizem.

Lesões que não conseguimos ver...

→ Esôfago/Estômago:

- **DRGE/DISFAGIA CONDUÇÃO/GASTROPARESIA/ECTASIA VASCULAR COM ESTÔMAGO EM MELANCIA/MÁ-ABSORÇÃO/DIARREIA**
- Acontece em qualquer forma sistêmica da doença, mas se surgir na forma cutânea limitada, é um dos componentes da síndrome **CREST**, que é **CARACTERÍSTICA DA CUTÂNEA LIMITADA**!
- CREST = **calcinose, Raynaud, esofagopatia, esclerodactilia e telangiectasia**

→ Rim:

- **CRISE RENAL** (vasoconstrição difusa de todo o leito renal/"Raynaud do rim"), que se manifesta com **HAS GRAVE, IRA OLIGÚRICA, ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA e PLAQUETOPENIA.** É **CARACTERÍSTICA DA FORMA CUTÂNEA DIFUSA.**
- É tratada com **IECA**
  - ✓ Alguns sinais indicam a **IMINÊNCIA DE UMA CRISE RENAL ESCLERODÉRMICA: (1) ATRITO TENDÍNEO PALPÁVEL; (2) DERRAME PERICÁRDICO; (3) SURGIMENTO INEXPLICADO DE ANEMIA E TROMBOCITOPENIA.**

→ Pulmão: (importante avaliação com imagem + ECO + espiro)

- **ALVEOLITE COM FIBROSE:** tipicamente da forma **CUTÂNEA DIFUSA**
  -- TC: vidro fosco (alveolite). Lavado bronquialveolar é uma opção, mas dá mais trabalho
  -- Se houver fibrose: não há mais como tratar
  -- Tratamento na fase de alveolite com imunossupressor.
  -- É a principal causa de morte da esclerodermia
- **HIPERTENSÃO PULMONAR:** tipicamente da forma **CUTÂNEA LIMITADA** (importante avaliação com ecocardiograma)

Obs: o risco de CA de pulmão está aumentado!

→ Outras:

- Disfunções cardíacas (maioria das vezes subclínicas), disfunção erétil, neuropatia do trigêmeo

Cumpre ressaltar que alguns tipos de câncer podem ser detectados precocemente logo após o diagnóstico de esclerose sistêmica. É o caso dos linfomas e carcinomas de mama e ovário! A presença do autoanticorpo anti-RNA polimerase III nesse contexto corrobora a impressão de que a ES, na verdade, é uma síndrome paraneoplásica nesses doentes.

Diagnóstico

- Clínica + anticorpos
- **CAPILAROSCOPIA DO LEITO UNGUEAL** (elevada sensibilidade e baixa especificidade → evidencia tortuosidade e desaparecimento dos capilares).

MANIFESTAÇÕES	CUTÂNEA DIFUSA	CUTÂNEA LIMITADA
CUTÂNEAS	Início e progressão rápidos. Começa nas extremidades (esclerodactilia) e logo se estende proximalmente aos cotovelos e joelhos, afetando a face e o tronco.	Início e progressão indolentes. Começa nas extremidades (esclerodactilia), mas não ultrapassa joelhos e cotovelos. Afeta a face, mas não o tronco.
FEN. RAYNAUD	Seu aparecimento coincide com o início das manifestações cutâneas. A probabilidade de necrose de extremidades é menor.	Precede o surgimento das manifestações em meses a anos. A probabilidade de necrose de extremidades é alta.
MUSCULOESQUELETIC	Mais intensas! O paciente tem artralgia mais grave, síndrome do túnel do carpo, contraturas em grandes e pequenas articulações. A presença de atrito tendíneo é característica.	Artralgia leve.
PNEUMOPAT. INTERST.	Comum. Apresenta início precoce, de curso mais grave e acelerado.	Geralmente leve e lentamente progressiva.
HIPERT. ART. PULM	Geralmente acompanha a pneumopatia intersticial.	Comum em fases tardias. Geralmente aparece de forma isolada, independente da existência de pneumopatia intersticial.
CRISE RENAL	Esperada em 15% dos casos, geralmente aparece de forma precoce, nos primeiros 4 anos de doença.	Muito rara.
CALCINOSE	Infrequente e leve.	Frequente e intensa.
AUTOANTICORPOS	Antitopoisomerase (antigo Scl-70), anti-RNA polimerase II.	Anticentrômero

AUTOANTICORPO + PADRÃO FAN	FENÓTIPO	MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS
Antitopoisomerase I (anti-ScL-70) FAN padrão salpicado	Cutânea difusa	Crise renal; pneumopatia intersticial precoce; envolvimento cutâneo extenso; atrito tendíneo; acometimento cardíaco; úlceras digitais.
Anticentrômetro FAN padrão salpicado "discreto"	Cutânea limitada	HAP isolada; calcinose cútis; úlceras digitais.
Anti-RNA polimerase III FAN padrão salpicado	Cutânea difusa	Envolvimento cutâneo acelerado; atrito tendíneo; contraturas articulares; ectasia vascular antral gástrica; crise renal; câncer subjacente.
Anti-U3-RNP (fibrilarina) FAN padrão nucleolar	Cutânea difusa e cutânea limitada	HAP; pneumopatia intersticial; crise renal; envolvimento TGI; miosite.
Anti-Th/T_0 FAN padrão nucleolar	Cutânea limitada	HAP; pneumopatia intersticial.
Anti-PM/Scl FAN padrão nucleolar	Cutânea limitada	Calcinose cútis; pneumopatia intersticial; superposição com polimiosite.
Anti-Ku FAN padrão salpicado	Síndrome de superposição	LES; polimiosite
Anti-U1 RNP FAN padrão salpicado	Doença mista do tecido conjuntivo	HAP; artrite; polimiosite.
Anti-U11/U12-RNP FAN padrão salpicado	Cutânea difusa e cutânea limitada	Pneumopatia intersticial.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Alterações Laboratoriais:

- É muito comum o encontro de **ANEMIA.** Vários podem ser os mecanismos!
  - ✓ A anemia pode ser **microcítica** em função de hemorragia gastrointestinal (ex: ectasia vascular antral, esofagite erosiva); **macrocítica** no paciente com supercrescimento bacteriano e má absorção de vitamina B12/folato; **microangiopática** na presença de crise renal; ou mesmo **normo-normo** no paciente com manifestações inflamatórias sistêmicas ou câncer.

- **A VHS COSTUMA ESTAR NORMAL!** Seu aumento, porém, sugere a coexistência de miosite ou câncer.

- A maioria dos pacientes apresenta **FAN POSTIIVO**. O padrão **NUCLEOLAR** sugere a presença dos **autoanticorpos ANTI-U3-RNP, ANTI-TH/TO E/OU ANTI-PM/SCL.** Por outro lado, o padrão **SALPICADO** sugere a presença do **ANTI-RNA POLIMERASE III**.

Aprofundando o tratamento...

"Depende da complicação... É só apagar incêndio!"

A MAIORIA DAS DROGAS ANTIRREUMÁTICAS MODIFICADORAS DE DOENÇA (INCLUINDO IMUNOSSUPRESSORES) TEM POUCO OU NENHUM BENEFÍCIO NA ESCLEROSE SISTÊMICA.

OS GLICOCORTICOIDES DEVEM SER EVITADOS, pois **AUMENTAM A CHANCE DE CRISE RENAL ESCLERODÉRMICA.** Não obstante, podem eventualmente ser utilizados, desde que na menor dose e pelo menor tempo possível, visando o alívio sintomático de manifestações como dor e rigidez de membros na fase inicial da doença.

A **CICLOFOSFAMIDA** é um dos imunossupressores mais estudados, e de fato mostrou **BENEFÍCIO NO TRATAMENTO DA PNEUMOPATIA INTERSTICIAL ESCLERODÉRMICA**. Pode ser ministrada por via oral diária ou na forma de pulsos intravenosos mensais.

O **METOTREXATO** mostrou benefício sobre as manifestações cutâneas em pequenos estudos.

O **MICOFENOLATO** também parece ser útil para o tratamento das manifestações cutâneas e na pneumopatia intersticial esclerodérmica.

TOCILIZUMABE, RITUXIMABE e IMUNOGLOBULINA HUMANA IV também foram estudados, com resultados mais ou menos satisfatórios.

O **TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS** pode produzir remissões duradouras da doença em alguns pacientes. No entanto, por se tratar de uma opção cara e associada a muitos riscos, não é indicado de rotina no tratamento.

> Pacientes com pneumopatia intersticial avançada podem ser submetidos ao **TRANSPLANTE DE PULMÃO**. Até o momento não houve relato de recidiva da doença nos pulmões transplantados.

Como a esclerose sistêmica é caracterizada pelo surgimento de fibrose espontânea na pele e em órgãos internos, a **TERAPIA ANTIFIBRÓTICA** representa conceitualmente uma opção racional de tratamento. Diversas drogas estão sendo estudadas, como a **PIRFENIDONA e o NINTEDANIBE** (que já se mostraram benéficos na fibrose pulmonar idiopática), porém, até o momento, não há evidências conclusivas que corroborem seu uso na esclerose sistêmica.

A **D-PENICILAMINA** era o agente antifibrótico classicamente utilizado, contudo, estudos recentes comprovaram sua baixa eficácia. A recomendação hoje em dia é: não se inicia mais de forma rotineira esta droga para os casos recém-diagnosticados, mas os pacientes que já vinham em uso desta medicação e apresentando boa resposta terapêutica, devem mantê-la, sob a menor dose possível.

Então...

- **Raynaud:** orientações quando fatores desencadeantes, AAS, bloqueador de canal de cálcio, botox e nitrato são opções. Bosentan e simpatectomia são alternativas em casos refratários.
- **Crise renal: IECA** (revolucionou o tratamento e reduziu de forma importante a quantidade de pacientes que foram para transplante → por isso, recomenda-se aguardar um período de 2 anos de tratamento com IECA/diálise antes de pensar em transplante). **NÃO SE FAZ CORTICOIDE PARA CRISE RENAL, POIS PODE AGRAVAR A HIPERTENSÃO**
- **Esôfago:** tratar refluxo...
- **Alveolite: IMUNOSSUPRESSÃO COM CICLOFOSFAMIDA** (se houver fibrose, não tem mais jeito → só transplante pulmonar)
- **HAP:** bloqueador de canal de cálcio, sildenafil, análogo de prostaciclina (drogas que dilatam a artéria pulmonar). **A condução é a mesma de um paciente com hipertensão arterial pulmonar primária.**
  - ✓ Recentemente, duas novas drogas foram acrescentadas ao arsenal terapêutico contra a HAP da esclerose sistêmica, mostrando reduzir sintomas e prolongar sobrevida: (1) **RIOCIUGAT**, um agonista da guanilato ciclase que aumenta a síntese de óxido nítrico na vasculatura e (2) S**ELEXIPAG**, um agonista do receptor de prostaciclina.
  - ✓ **Os sintomas de cor pulmonale** podem ser tratados com **DIGOXINA e DIURÉTICOS DE ALÇA.** Pacientes hipoxêmicos devem receber oxigenioterapia inalatória contínua (a hipoxemia exacerba a vasoconstrição pulmonar).

Resumindo...

→ **Cutânea DIFUSA:** crise renal, anti-topoisomerase 1, alveolite

→ **Cutânea LIMITADA:** **C**REST, anti-**c**entrômero, HAP

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS

Fraqueza muscular pode ser problema de:

→ **CONDUÇÃO:**

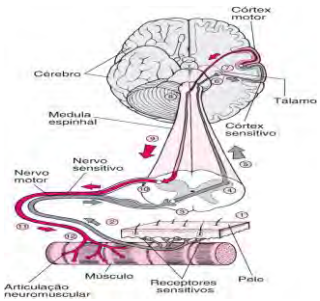
- **1º neurônio**: sequela de AVE/TCE, tumor SNC
- **2º neurônio:** neuropatia periférica (DM, intoxicação, ↓vitaminas)

→ **TRANSMISSÃO:**

- **Placa motora:** miastenia/botulismo

→ **ÁREA EFETORA:**

- **Músculo:** miosite (droga, infecciosa)



Síndromes Clínicas

Condução

	1º neurônio "Síndrome Piramidal"	2º neurônio "Neuropatia Periférica"
Força	Paresia/plegia	Paresia/plegia
Reflexos Tendinosos	HIPERreflexia	HIPO/Arreflexia
Tônus	Aumentado (espástico) ("rigidez elástica")	Flacidez
Atrofia	Hipotrofia	Atrofia
Babinski	Presente*	Indiferente
Miofasciculação	Ausente	Presente

(*) Extensão do hálux = "OLHA PARA CIMA" = problema no 1º neurônio!

Obs: Parkinson = reflexos e força NORMAIS! Não há lesão em 1º ou 2º neurônio motor! O problema é EXTRAPIRAMIDAL!

Transmissão

- Fraqueza que piora com o movimento repetitivo: **FATIGABILIDADE**
- **MINGAZINI: BRAÇOS ESTENDIDOS**
- **NÃO HÁ ALTERAÇÃO SENSITIVA!**

Por proximidade do neurônio motor com algumas áreas sensitivas, também pode haver alterações de sensibilidade, mas não é o que acontece aqui!

Área Efetora (Músculo)

- Fraqueza com **ENZIMAS MUSCULARES ELEVADAS** (TGO, CPK [!], aldolase, LDH)
- **NÃO HÁ ALTERAÇÃO SENSITIVA**
- Escápula "alada" (fraqueza do serrátil anterior), hipertrofia paradoxal das panturrilhas e contraturas precoces sugerem miopatia metabólica-hereditária (ex: distrofias musculares), principalmente se houver história familiar compatível.

Epidemiologia

- É uma entidade incerta, mas sabe-se que **(1)** a polimiosite isolada é a mais rara de todas; **(2)** a dermatomiosite é a única que possui uma forma "juvenil" (crianças e adolescentes); **(3)** nos pacientes com > 50 anos a principal miopatia inflamatória é a miosite por corpúsculos de inclusão.

Dermatopolimiosite

Conceitos:

- Colagenose (autoimune) mais comum em mulheres

Clínica:

→ **"Miosite"**

- Fraqueza **PROXIMAL e SIMÉTRICA** (cintura escapular e pélvica)
- **DISFAGIA DE ENGASGO**
- **POUPA FACE E OLHO** (não há paralisia facial ou problemas na movimentação ocular)
- **MIALGIA** é o sintoma mais comum!
- Possui **ASSOCIAÇÃO COM NEOPLASIAS** (pode surgir antes, durante ou após o diagnóstico de diversas neoplasias → 15% acaba recebendo o diagnóstico de câncer 2-3 anos após o diagnóstico) e pode **FAZER PARTE DE SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS**.
- **MIALGIA, ARTRALGIA, DISFAGIA E DISARTRIA** são queixas comumente associadas. A **DISPNEIA** pode refletir o acometimento da musculatura respiratória, bem como uma doença intersticial pulmonar. Esta última geralmente aparece nos indivíduos que possuem autoanticorpos antissintetase e, atualmente, este subgrupo é classificado como uma entidade a parte: a síndrome antissintetase (veremos mais a frente).

Por este motivo, **TODO PACIENTE QUE RECEBE UM DIAGNÓSTICO DE DM DEVE SER RASTREADO PARA A PRESENÇA DE CÂNCER**. **Esse rastreio, porém, deve ser limitado, fundamentando-se essencialmente numa anamnese e exame físico completos** (incluindo exame das mamas e pelve nas mulheres**, exame dos testículos em homens, e exame retal** em ambos os sexos), **além de métodos laboratoriais** como hemograma, hepatograma, EAS, RX de tórax e, conforme indicação convencional pela idade ou grupo populacional, métodos mais específicos como citopatológico da cérvice uterina, mamografia e colonoscopia.

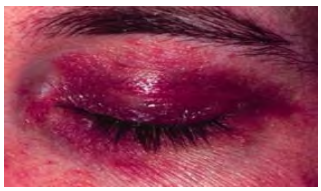
Os tipos de câncer mais encontrados nos portadores de DM são: **COLO UTERINO, PULMÃO, OVARIO, PÂNCREAS, BEXIGA e ESTÔMAGO**. Juntas, essas neoplasias respondem por cerca de 70% dos casos. Curiosamente, a presença de pneumopatia intersticial se associa a uma menor chance de câncer.

→ **"Dermato"**

- **HELIÓTROPO** ("olho roxo sem história de trauma")
- **PÁPULAS DE GOTTRON** ("mão que ñ deu o soco no olho que está roxo")

"São achados patognomônicos!"

- O rash cutâneo é **PRURIGINOSO** e pode se apresentar, de forma variável, com as seguintes alterações (além das citadas acima):



- ✓ **SINAL DO "V":** eritema nas regiões fotoexpostas do pescoço e tórax
- ✓ **SINAL DO XALE:** eritema sobre a região posterior do pescoço e ombros
- ✓ **TELANGIECTASIAS** no leito **UNGUEAL**
- ✓ **CALCIFICAÇÕES DO TECIDO SUBCUTÂNEO** (principalmente na forma juvenil)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Diagnóstico

- **AUMENTO DAS ENZIMAS MUSCULARES** (CPK pode chegar a 50x LSN)
- **ELETRONEUROMIOGRAFIA:** **PADRÃO MIOPÁTICO** (polifásico e de curta duração)
- **RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:** métodos de imagem fazem parte da rotina das avaliação das miopatias inflamatórias, especialmente a RNM, que detecta com grande sensibilidade a existência de atrofia, inflamação (edema) e sua extensão, bem como a presença de substituição gordurosa e/ou fibrótica do tecido muscular lesado, sendo igualmente útil para reorientar o local de biópsia em alguns casos.
- **BIÓPSIA MUSCULAR (PADRÃO-OURO)**, caso necessário. **São indicações absolutas:**
  - ✓ **1)** Quando se suspeita de polimiosite, Como o quadro clínico desa condição costuma ser geralmente inespecífico, ele pode ser imitado por outras miopatias em suas fases iniciais. O grande diagnóstico diferencila é a miosite por corpúsculos de inclusão, que num primeiro momento pode cursar sem manifestações distintivas (ex: fraqueza inicialmente de predomínio distal, envolvendo os flexores do antebraço e quadríceps).
  - ✓ **2)** A miosite necrotizante imunomediada (veremos mais a frente), por definição, é um diagnóstico histopatológico, só podendo ser estabelecido por meio de biópsia.
  - ✓ **3)** Quando existe suspeita de miopatia inflamatória, mas os músculos ainda não apresentam fraqueza importante. Nestes casos, esperar que a condição piore pode resultar na perda da "janela terapêutica" durante a qual o tratamento é capaz de modificar o curso da doença.

Qual o achado?

- **ATROFIA PERIFASCICULAR + infiltrado inflamatório perivascular.**
- Um subgrupo dos portadores de PM apresenta na imuno-histoquímica **AUMENTO NA EXPRESSÃO DE MHC CLASSE I** na membrana plasmática das células musculares.
- Diferentemente da dermatomiosite, na polimiosite não há atrofia perifascicular nem tampouco necrose proeminente dos miócitos.
- **ANTICORPOS:**
  - ✓ **ANTI-JO1** (relação com doença pulmonar intersticial, fenômeno de Raynaud, artrite)
  - ✓ **ANTI-MI2** (relação com dermatomiosite clássica = ↑ especificidade, mas também o de melhor prognóstico e melhor resposta ao tratamento)
  - ✓ **ANTI SRP** (pior prognóstico/miopatia necrotizante imunomediada)
  - ✓ **FAN** (inespecífico)
  - ✓ **ANTI-MDA5** (relação com DM amiopática, rash palmar, úlceras digitais, pneumopatia intersticial rapidamente progressiva.
  - ✓ **ANTI-FIF1 (ANTIP155) E ANTI-NXP2** (relação com aumento do risco de câncer)

Obs: o VHS não está aumentado!

Prognóstico

- Na ausência de câncer coexistente, o prognóstico da dermatomiosite costuma ser favorável, com taxas de sobrevida em 5 anos beirando os 90% com o tratamento moderno. **Os marcadores de mau prognóstico são: CÂNCER, IDADE AVANÇADA, PNEUMOPATIA INTERSTICIAL, CARDIOPATIA e TRATAMENTO INADEQUADO.**

Vamos ver mais para frente, mas já adiantando...

- ✓ **DERMATOMIOSITE JUVENIL:** mesma coisa em < 16 anos/calcinose é + comum
- ✓ **MIOSITE POR CORPÚSCULOS DE INCLUSÃO:** "miosite do contra" = rara, com fraqueza distal e assimétrica e resposta ruim ao corticoide.

FICA ATENTO!

Num homem com > 50 anos que apresenta um quadro clinicamente sugestivo de polimiosite sintomática, mas com níveis séricos de CPK normais ou pouco elevados, temos que suspeitar de miosite por corpúsculos de inclusão, ainda que fraqueza proximal não seja característica típica desta última doença → logo, é **MANDATÓRIO** fazer biópsia muscular nesses pacientes.

Tratamento (resumão)

- **CORTICOIDE**
- Se não melhorar: pode associar a outro imunossupressor

E a polimiosite?

- Não há lesão dermatológica
- **O RISCO DE NEOPLASIA TAMBÉM ESTÁ AUMENTADO**, mas não de forma significativa como na dermatomiosite! Inclusive, os tipos de câncer mais encontrados na polimiosite são os mesmos da dermatomiosite.
- A resposta ao tratamento com imunossupressor é menos eficaz

	POLIMIOSITE	DERMATOMIOSITE
Tipo de Lesão	*LESÃO MUSCULAR DIRETA*	*LESÃO VASCULAR DIRETA (O MÚSCULO É LESADO POR CONTIGUIDADE).*
Imunidade	*IMUNIDADE CELULAR*	*IMUNIDADE HUMORAL*
Tipo Celular	*LINFÓCITOS TDC8*	*LINFÓCITOS B*

Miopatia Necrotizante Imunomediada

Características Clínicas

- **FRAQUEZA PROXIMAL E SIMÉTRICA** de início **AGUDO/SUBAGUDO**
- **AUSÊNCIA DE MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS** (por isso antigamente era considerada uma forma especial de polimiosite)
- **SINTOMAS CONSTITUCIONAIS** também estão presentes, além de outros semelhantes como **MIALGIA, DISARTRIGA E DISFAGIA**.

Etiologia

- O quadro pode ser **PRIMÁRIO ou SECUNDÁRIO** a uma doença do colágeno (ex: esclerose sistêmica) ou a uma neoplasia (miopatia necrotizante imunomediada paraneoplásica).

ATENÇÃO!

- Existem dois subtipos imunologicamente distintos: **(1)** aquele associado à presença do **auto-anticorpo ANTI-HMGCR**; e **(2)** aquele associado a presença do **autoanticorpo ANTI-SRP.**
  - ✓ **A FORMA ASSOCIADA AO ANTI-HMGCR É DESENCADEADA PELO USO DE ESTATINAS**. É mais comum, portanto, em pacientes com idade > 50 anos usuários da medicação. Mas, **ATENÇÃO AQUI!** Essa entidade faz **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** com a miopatia induzida por estatinas, que é uma miopatia tóxica que melhora com a suspensão da droga (ou seja, trata-se de condições diferentes). A miopatia necrotizante imunomediada associada ao anti-HMGCR **NÃO MELHORA APÓS A INTERRUPÇÃO DO USO DA ESTATINA.**
  - ✓ **A FORMA ASSOCIADA AO ANTI-SRP** costuma ter **CURSO MAIS SUBAGUDO**, porém, uma evolução inexorável e relativamente refratária ao tratamento, sendo, portanto, uma doença tipicamente **AGRESSIVA.**

Exames Complementares

- **ELEVAÇÃO DE CPK > 10X LSN**
- **RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E ELETRONEUROMIOGRAFIA** revelam as mesmas alterações inespecíficas já citadas anteriormente para as demais miopatias inflamatórias. A pesquisa dos anticorpos citados acima (**ANTI-HMGCR E ANTI-SRP**) é essencial, pois confirma o diagnóstico e define o subtipo da doença.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Prognóstico

- É uma doença de pior prognóstico que a dermatomiosite e a polimiosite, principalmente pelo fato de responder menos ao tratamento imunossupressor. A maioria dos pacientes evolui com fraqueza e mioatrofia pronunciadas ao longo do tempo, a despeito do tratamento.
- Aqui **TAMBÉM EXISTE ASSOCIAÇÃO COM RISCO AUMENTADO DE CÂNCER.**

Essa doença acaba fazendo diagnóstico diferencial com a **MIOPATIA TÓXICA INDUZIDA PELA ESTATINA**. A diferença básica é que nesse caso é o **PRÓPRIO REMÉDIO QUE AGRIDE A MUSCULATURA**! Quando você retira o remédio, a miopatia melhora! Aqui é diferente! O remédio não agride a musculatura, mas induz uma resposta imunológica que agride! Quando você retira o remédio, a agressão continua pelo anticorpo gerado! Tem que imunossuprimir!

Síndrome Antissintetase

Conceitos

- É uma síndrome caracterizada por 6 componentes:

(1) MIOSITE
(2) PNEUMOPATIA INTERSTICIAL
(3) FENÔMENO DE RAYNAUD
(4) "MÃOS DE MECÂNICO"
(5) FEBRE
(6) ARTRITE NÃO EROSIVA (geralmente poliartrite)

- Tudo isso associado à presença dos autoanticorpos **ANTIAMINOACIL-T-RNA-SINTETASES** (o grupo dos anticorpos "antissintetase"). Existem vários subtipos de antissintetase, e o mais comum é o **ANTI-JO-1.**

- ✓ É interessante destacar que **muitos desses pacientes também apresentam rash cutâneo com características idênticas ao rash da dermatomiosite** e, nestes casos, as alterações histopatológicas encontradas na biópsia muscular são semelhantes às da DM (infiltração do perimísio e atrofia perifascicular). Assim, antigamente se considerava que esses pacientes possuíam um subtipo de DM, mas, na atualidade, prefere-se enquadrá-los, mesmo neste último cenário, como portadores de uma entidade a parte.

Exames Complementares

- O **ANTI-JO-1** é o autoanticorpo **"MIOSITE ESPECÍFICO"** mais frequentemente encontrado, presente em 25-35% dos portadores de miopatia inflamatória.
- Os **níveis de CPK** estão **sempre aumentados** na síndrome antissintetase com miosite em atividade.
- A **RNM e a ENMG** revelam as **mesmas alterações inespecíficas** encontradas na DM, PM e MNIM.
- A pneumopatia intersticial produz um padrão **RESTRITIVO** na espirometria, com diminuição da CVF e do VEF1. Como essa diminuição é proporcional, **a relação VEF1/CVF costuma ser mantida.**

Achados na Biópsia

- **FRAGMENTAÇÃO DO PERIMÍSIO, além de COLORAÇÃO POSITIVA PARA FOSFATASE ALCALINA.**

O estudo histopatológico revela alterações peculiares que distinguem esta entidade das demais miopatias estudadas. O compartimento predominantemente afetado é o perimísio, porém, o dano costuma ser mais intenso do que na DM. É comum o encontro de **FRAGMENTAÇÃO DO PERIMÍSIO**, além de **COLORAÇÃO POSITIVA PARA FOSFATASE ALCALINA.** Há infiltrado inflamatório perimisial e perivascular, com deposição do complexo de ataque à membrana produzido pelo sistema complementar (C5-9) nos vasos capilares. Os miócitos perifasciculares apresentam maior grau de necrose e atrofia comparado à DM. **Análise imuno-histoquímica revela expressão do MHC classe I** e complexo de ataque à membrana na superfície das fibras musculares perifasciculares não necrosadas.

Prognóstico

- A resposta da miosite ao tratamento imunossupressor é pior do que aquela observada na DM e PM, porém, em geral, não é tão ruim quando a resposta da MNIM. Todavia, o componente de pneumopatia intersticial costuma ser mais grave e refratário. Curiosamente, **NÃO HÁ ASSOCIAÇÃO COM RISCO AUMENTADO DE CÂNCER**, logo, não é necessário submeter o paciente a um rastreio para neoplasia.

Miosite por Corpúsculos de Inclusão

Conceitos

- Típica de pacientes com **MAIS DE 50 ANOS** e predomina no **SEXO MASCULINO.** Suas principais manifestações são fraqueza e atrofia muscular lentamente progressivas, iniciando-se pelas **EXTREMIDADES DISTAIS**, com destaque para o acometimento dos músculos flexores dos dedos das mãos e dos punhos, nos membros superiores, e do quadríceps (que faz a extensão dos joelhos), nos membros inferiores. A distribuição é geralmente **ASSIMÉTRICA.** O tempo médio de evolução até a incapacidade física é de mais ou menos 15 anos.

- ✓ Ao exame, nota-se que **o paciente não consegue "cerras os punhos"**, ou seja, os dedos não conseguem ser flexionados de modo a fechar a mão completamente. Em estágios avançados o único movimento de flexão dos dedos que o paciente consegue fazer é a flexão metacarpofalangiana, já que tal movimento depende mais dos músculos lumbricais da mão, que não são afetados pela doença. Na doença avançada se observa importante atrofia da musculatura ventral dos antebraços.
- ✓ No membro inferior, a porção do quadríceps mais atingida é o músculo vaso medial. Nas fases tardias da doença o vaso medial costuma estar completamente atrofiado, com seu tecido substituído por fibrose.

Exames Complementares

- Os níveis séricos de **CPK** encontram-se **NORMAIS** ou **LEVEMENTE AUMENTADOS** (em geral < 10x o LSN).
- Existem 3 marcadores laboratoriais altamente específicos:
  - ✓ Autoanticorpo anti-5-nucleotidase 1ª (**ANTI-CN-1A**)
  - ✓ Presença de grandes **LINFÓCITOS GRANULARES** no sangue periférico
  - ✓ **REDUÇÃO NA PROPORÇÃO ENTRE LINFÓCITOS T CD4/CD8**, com aumento na contagem de CD8.
- A **RNM e ENMG** também apresentam alterações peculiares nesta entidade, diferentemente do que acontece nas outras miopatias inflamatórias, onde tais exames costumam encontrar as mesmas alterações estereotipadas.
  - ✓ Na **RNM** é notória a predileção pelos músculos flexores profundos dos dedos das mãos na porção ventral do antebraço, bem como pelos músculos vasto medial e vasto lateral da coxa. **O músculo reto femoral costuma ser estranhamente poupado.**
  - ✓ Na **ENMG** observam-se potenciais de alta amplitude e longa duração, o que pode ser confundido com um padrão mais "neurogênico" de lesão, mas que na verdade reflete a cronicidade (lenta evolução) do processo miopático da miosite por corpúsculos de inclusão.

Achados na Biópsia

- Infiltrado endomisial composto predominantemente por linfócitos T-CD8 e macrófagos, com **INVASÃO DAS FIBRAS MUSCULARES** (algo não observado em outras miopatias inflamatórias).
- Na imunohistoquímica podemos notar que os corpúsculos de inclusão são compostos pela **PROTEÍNA P-62.**

Prognóstico

- **RUIM!** Apesar do curso lentamente progressivo, é uma doença de mau prognóstico porque não costuma responder ao tratamento imunossupressor, invariavelmente evoluindo até a completa incapacidade física do doente.

Tratamento das Miopatias Inflamatórias

- Com exceção da miosite por corpúsculos de inclusão, que não desponde a imunossupressão, a **BASE TERAPÊUTICA DAS DEMAIS MIOPATIAS CITADAS CONSISTE NO USO DE GLICOCORTICOIDES EM ALTAS DOSES (EX: PREDNISONA 0,75-1MG/KG/DIA OU EQUIVALENTE), QUE, PORTANTO, REPRESENTA A PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO.**
- **Pacientes que apresentam fraqueza muscular muito acentuada e/ou acometimento de outros órgãos e sistemas (ex: pneumopatia intersticial, miocardite) DEVEM INICIAR GLICOCORTICOIDE NA FORMA DE PULSOTERAPIA COM METILPREDNISOLONA** (1g IV/dia por 3 dias), seguido de corticoide oral em altas doses.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- ✓ Assim que a melhora da força muscular atingir um platô (o que geralmente ocorre após 3-6 meses de tratamento), deve-se dar início ao processo de desmame, reduzindo a dose de prednisona paulatinamente (5mg a cada 2-4 semanas até chegar numa dose total de 20mg/dia). A partir daí a redução passa a ser ainda mais lenta, de 2,5mg a cada 2-4 semanas). O objetivo é conseguir suspender a medicação ou mantê-la numa dose < 10mg/dia.
- ✓ Na **SEGUNDA LINHA** de tratamento, temos os agentes **IMUNOSSUPRESSORES**, como **METOTREXATO** (escolha, exceto em casos de pneumopatia intersticial), **AZATIOPRINA, MICOFENOLATO** (escolha nos casos de pneumopatia intersticial), **IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA e RITUXIMABE**, que se necessário podem ser **ASSOCIADOS** ao glicocorticoide. São drogas que podem ser prescritas no paciente que não responde após os primeiros 2-4 meses de corticoterapia.
- ✓ A terapia combinada **PRECOCE** (glicocorticoide + imunossupressor) **desde o início** do tratamento, deve ser considerada no paciente que **abre a doença com fraqueza muscular muito acentuada e/ou acometimento de órgãos e sistemas** (ex: pneumopatia intersticial, miocardite). Outra possibilidade é iniciar precocemente uma droga de segunda linha no paciente com alto risco para complicações relacionadas à corticoterapia (ex: diabetes, osteoporose, pós-menopausa).
- ✓ Pacientes com diagnóstico confirmado por biópsia de **MIOSITE NECROTIZANTE IMUNOMEDIADA** também devem receber terapia **COMBINADA** desde o início do tratamento. Na ausência de resposta à terapia dupla, deve-se partir para a terapia tripla, acrescentando imunoglobulina humana intravenosa. Se ainda assim não houver melhora, acrescenta-se o Rituximabe.

E a miosite por corpúsculos de inclusão?

- ✓ Como não há tratamento capaz de modificar o curso da doença, o que se faz é **FISIOTERAPIA, FONOTERAPIA e TERAPIA OCUPACIONAL**, com o intuito de otimizar e preservar o máximo possível a funcionalidade, a capacidade de deglutição e a qualidade de vida do pacieente, preparando-o para a inevitável incapacidade física que se instalará gradualmente ao longo dos próximos anos. Nos pacientes que apresentam disfagia de transferência muito grave, pode-se tentar recorrer à **MIOTOMIA CRICOFARÍNGEA E DILATAÇÃO ESOFAGIANA**, visando facilitar a deglutição.

Deve-se monitorar os níveis de CPK durante o tratamento a fim de acompanhar a resposta terapêutica, no entanto, a decisão de modificar o tratamento não deve ser tomada somente com base neste parâmetro laboratorial. Mais importante do que os níveis de CPK (ou a queixa subjetiva de fraqueza) é a demonstração objetiva do grau de força muscular!

ATENÇÃO! Questão USP 2019

E se a fraqueza piorar durante o tratamento? Como diferenciar entre uma exacerbação/recidiva da doença e uma miopatia induzida pelo glicocorticoide?

Os dados que sugerem miopatia induzida pelo corticoide são:

- ✓ A piora acontece durante o emprego de altas doses da medicação
- ✓ Níveis normais ou desproporcionalmente baixos de CPK
- ✓ Presença de outros sinais de toxicidade do glicocorticoide, como fácies cushingoide e equimoses cutâneas
- ✓ Ausência de sinais de irritabilidade neuromuscular na ENMG

Por outro lado, sugerem exacerbação/recidiva da miopatia

- ✓ Piora da fraqueza durante o desmame do corticoide
- ✓ Aumento progressivo dos níveis de CPK
- ✓ Presença de atividade anômala espontânea na ENMG

Miopatia Induzida por Corticoide...

Paciente com polimiosite que apresenta melhora clínica e laboratorial da fraqueza muscular, mas que posteriormente evolui com fraqueza muscular a despeito da dosagem de CK normal... Não resta dúvida que essa paciente apresenta uma miopatia induzida pelo corticoide! Essa patologia guarda relação com a dose utilizada (> 40-60mg/dia) e acomete de forma mais precoce e intensa os MMII. Os níveis de CK e a ENMG costumam ser normais e a BX muscular evidencia atrofia inespecífica das fibras tipo IIb, sem sinais de necrose ou inflamação. O diagnóstico baseia-se na história, no momento da exposição ao CTC e na exclusão de outras causas de miopatia. Se após a redução da dose de prednisona para 10mg/dia, o paciente demonstrar melhora da força dentro de 3-4 semanas, o diagnóstico torna-se altamente provável.

2. VASCULITES

Definições

- Processo imunológico (seja por leucócito, imunocomplexo) **IDIOPÁTICO** gerando inflamação

Quadro Clínico

- Sintomas constitucionais
- Sintomas mais específicos de acordo com o vaso acometido

Classificação

Predomínio	Exemplos	Quadro Clínico
Grandes Vasos	- A. Takayasu - A. Temporal	- Claudicação - Redução do pulso - Sopro
Médios Vasos	- PAN - Kawasaki	- Livedo, nódulo subcutâneo - Mononeurite múltipla - Microaneurisma
Pequenos Vasos	- Poliangeíte* - Churg-Strauss - Wegener* - Crioglobulinemia - Henoch-Schonlein	- Púrpura palpável - Hemorragia alveolar* - Glomerulonefrite* - Uveíte
Variável	- Behçet - Buerger	- Clínica variável

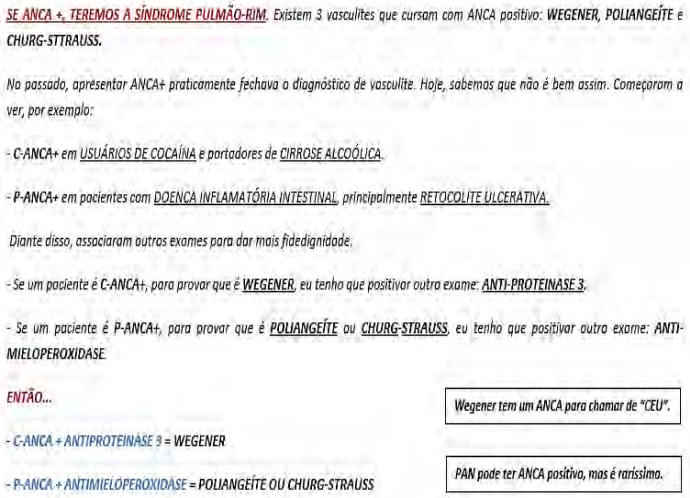
(*) Geram síndrome pulmão-rim: poliangeíte microscópica e Wegener

Epidemiologia

- Mais comuns no sexo masculino (exceção: se for de grande calibre)

Diagnóstico

- Lesão: processo imunológico gerando inflamação
- Laboratório: ↑VHS/PCR, anemia normo/normo (doença crônica), leucocitose, ↑plaquetas
- **ANCA:**
  - ✓ O que é? Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo
  - ✓ C-ANCA: padrão citoplasmático = Wegener ("WC")
  - ✓ P-ANCA: padrão perinuclear = Poliangeíte e Churg-Strauss
  - ✓ Comumente existe LESÃO GLOMERULAR associada



O padrão p-ANCA na imunofluorescência, na ausência de um anti-MPO positivo, pode ser devido à presença de autoanticorpos contra elastase, catepsina G, lactoferrina e lisozima, entre outros antígenos intracitoplasmáticos. Somente o anti-MPO se associa convincentemente à ocorrência de vasculite, logo, um p-ANCA positivo (sem anti-MPO positivo) pode aparecer em outras condições não associadas à vasculite (ex: doença inflamatória intestinal, endocardite infecciosa, fibrose cística)!

Obs: em Churg-Strauss, a lesão glomerular é clinicamente inexpressiva, diferente de poliangeíte e Wegener, que podem inclusive manifestar a síndrome pulmão-rim.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Como confirmar o diagnóstico?

- Primeiramente devemos excluir outras causas que simulam quadro parecidos com o das vasculites (as chamadas "pseudovasculites"), como diversas infecções sistêmicas.
- **BIÓPSIA** (do vaso ou da estrutura do vaso que está acometido)
- **Se vaso nobre: ANGIOGRAFIA**

Tratamento

- **IMUNOSSUPRESSÃO!**
  - ✓ Em geral, as síndromes vasculíticas com maior potencial de morbimortalidade são tratadas de forma padronizada, com **DUPLA IMUNOSSUPRESSÃO AGRESSIVA** (altas doses de glicocorticoide + algum agente imunossupressor, como ciclofosfamida ou rituximabe, podendo-se associar plasmaférese).
  - ✓ Cumpre destacar, no entanto, que algumas síndromes vasculíticas oferecem menor potencial de morbimortalidade e, para estas, o tratamento pode ser menos intenso.
  - ✓ Como os tratamentos em geral são longos e agressivos, a **PREVENÇÃO E MONITORIZAÇÃO DOS EFEITOS COLATERAIS DAS DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS É ESSENCIAL.** Por exemplo: usuários de altas doses de glicocorticoide por períodos prolongados devem receber medidas profiláticas contra a osteoporose (suplementação de cálcio, vitamina D e bifosfonados); usuários de glicocorticoide + imunossupressores devem receber antibioticoprofilaxia contra P. jiroveci (SMZ-TMP).

Vamos começar!

	Arterite de Takayasu	***Arterite Temporal***
Idade	***Mulher jovem***	***Mulher idosa***
Artéria	***Subclávia*** *(pp lado E)* ***Carótida*** *(pp lado E)* ***Renal*** *(pp lado E)*	***Temporal, pp*** *(como o nome sugere)* *(pode se tornar visível)*
Claudicação	***MMSS***	***Mandíbula***
Lesão Grave	***HAS renovascular*** *(pode pegar renal)*	***Cegueira*** *(pode pegar ramo oftálmico)*
Detalhe	***Coarctação reversa*** *(↓fluxo MMSS)*	***Cefaleia, ↑↑VSH*** ***Febre indeterminada***
Diagnóstico	***Aortografia***	***Biópsia***
Tratamento	***Corticoide dose alta*** ***Avaliar revascularização***	***Corticoide*** ***(resposta dramática)***

ARTERITE DE CÉLULAS GIGANTES

Conceitos Iniciais

- A arterite de células gigantes, historicamente chamada de arterite temporal, é uma vasculite de vasos de médio e grande calibe, com PREFERÊNCIA PELOS RAMOS DA CARÓTIDA, como a artéria temporal.
- É uma doença **PRATICAMENTE EXCLUSIVA de > 50 anos**. Mais comum em mulheres. Existe agregação familiar e **ASSOCIAÇÃO COM HLA-DR4 E HLA DRB1*04.** É a vasculite primária mais comum da população adulta!

- Existe forte associação com a **SÍNDROME DA POLIMIALGIA REUMÁTICA** (40-50%). É interessante perceber, entretanto, que o termo "polimialgia reumática" é inadequado! Tal quadro é caracterizado por **DOR E RIGIDEZ REFERIDAS NA MUSCULATURA DO PESCOÇO, OMBROS, COLUNA LOMBAR, QUADRIS E COXAS**. No entanto, **NÃO EXISTE LESÃO MUSCULAR (NÍVEIS DE CPK NORMAIS)**, e sim **SINOVITE (artrite)** das articulações profundas localizadas sob essas regiões.
- Clinicamente é de difícil diagnóstico, mas ressonância magnética comprova a existência dessa sinovite dessas articulações mais profundas (coluna cervical, glenoumerais e coxofemorais, por exemplo).

Quadro Clínico

- Geralmente é uma paciente com > 50 anos que se apresenta com **FEBRE, CEFALEIA, ANEMIA E AUMENTO DA VHS.**
- Trata-se de uma doença **MULTIVASCULAR!** Ou seja, outras artérias podem ser acometidas! Em cerca de 1/3 dos pacientes a aorta e seus ramos principais são acometidos!
- Pode haver **CEGUEIRA** por conta do acometimento do ramo oftálmico; **HIPERSSENSIBILIDADE E ESPESSAMENTO EM REGIÃO TEMPORAL**, pelo acometimento da artéria temporal.
- Lesões como a estenose da artéria subclávia, que causa **CLAUDICAÇÃO DE MEMBRO SUPERIOR**, representam o principal exemplo. **ANEURISMAS DE AORTA**, com risco de ruptura e dissecção também podem ser vistos. Em geral, a aorta torácica é a mais afetada, mas a aorta abdominal também pode ser envolvida.

> O risco de mortalidade tardia por complicações relacionadas à existência de um aneurisma de aorta torácica (ruptura, dissecção) é **18x mais alto** nos portadores de arterite de células gigantes do que na população geral.

Laboratório

- Nos exames laboratoriais, os destaques são para o **VHS**, que está tipicamente **MUITO ELEVADA** (> 100mm/h) e para a anemia de doença crônica. Também pode haver aumento de fosfatase alcalina, hipergamaglobulinemia, **AUMENTO DE COMPLEMENTO**. E vale lembrar que a **A CPK NÃO SE ALTERA**, nem mesmo diante das queixas de polimialgia reumática.

(*) **POLIMIALGIA REUMÁTICA: DOR E RIGIDEZ EM CINTURA ESCAPULAR, PÉLVICA E CERVICAL.**

- ✓ Lembrando que a polimialgia reumática pode se apresentar de forma isolada, podendo ou não preceder a instalação de um quadro de arterite de células gigantes. **O DIAGNÓSTICO DE POLIMIALGIA REUMÁTICA É FEITO EXCLUSIVAMENTE EM BASES CLÍNICAS ASSOCIADAS A UM IMPORTANTE AUMENTO DA VHS.** A pronta resposta ao tratamento com glicocorticoide em baixas doses é outro dado crucial para a confirmação diagnóstica.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Diagnóstico

- **BIÓPSIA DA TEMPORAL**, apesar de que nos dias de hoje o procedimento tem sido substituído pelo **USG DOPPLER!** A presença de sinais compatíveis de inflamação deste vaso permite um diagnóstico presuntivo diante de um paciente com manifestações clínicas clássicas.
- Em relação ao acometimento de aorta e seus principais ramos, podemos confirmar com **ANGIOTC OU ANGIO-RNM**.

Tratamento

- Base terapêutica: **GLICOCORTICOIDES! A resposta é DRAMÁTICA!** Iniciar com prednisona 40-60mg/dia por 1 mês e iniciar desmame após isso. Não existe duração mínima bem definida.
- **Se acometimento visual:** pulsoterapia com metilprednisolona (1g IV por 3 dias), seguida de prednisona VO.
- **É MUITO COMUM A RECIDIVA DURANTE O DESMAME!** Nesses casos, retornar a dose mais alta.
- **VHS é um BOM MARCADOR DE ATIVIDADE DA DOENÇA** e costuma ser usada para orientar a velocidade do desmame.
- Outra conduta importante é o uso de **AAS EM DOSES BAIXAS** como **PROFILAXIA DE EVENTOS CEREBROVASCULARES**, em todos os pacientes, na ausência de contraindicações.
- Como alternativa aos corticoides, as drogas mais eficazes são o **TOCILIZUMABE e o ABATACEPT** (podem, inclusive, serem usados de forma associada com o corticoide).

E a polimialgia isolada?

- Também é tratada com **CORTICOIDE**, com a diferença de que a excelente resposta permite o uso de **DOSES MAIS BAIXAS** de prednisona (10-20mg/dia são suficientes) para colocar os sintomas em remissão.

ARTERITE DE TAKAYASU

Conceitos Iniciais

- *Os vasos mais acometidos, em ordem de frequência, são:*

1. Subclávia (93%);
2. Carótida comum (58%);
3. Aorta abdominal (47%);
4. Artéria renal (38%);
5. Raiz aórtica (35%);
6. Artérias vertebrais (35%);
7. Tronco celíaco (18%);
8. Artéria mesentérica superior (18%);
9. Artérias ilíacas (17%);
10. Artéria pulmonar (10-40%);
11. Artérias coronárias (< 10%).

- Os vasos afetados geralmente **PERDEM A SUA PULSAÇÃO**, o que dá a arterite de Takayasu a clássica alcunha de **DOENÇA SEM PULSO**.

Quadro Clínico

Como a subclávia é o vaso mais frequentemente afetado, é comum que o paciente se apresente com **CLAUDICAÇÃO DO MEMBRO SUPERIOR** e **AUSÊNCIA DE PULSOS NAQUELE LADO** (radial, ulnar e até mesmo braquial). Pode haver **FENÔMENO DE RAYNAULD E ATROFIA MUSCULAR**.

- O acometimento das carótidas justifica queixas como **SÍNCOPE, AIT, AVC e ALTERAÇÕES VISUAIS**. O acometimento das vertebrais também pode explicar tais achados, e comumente se acompanha de **VERTIGEM CENTRAL.**
- A artéria renal, ao ser estenosada, produz um quadro de **HAS RENOVASCULAR.** Lesões cardiovasculares adicionais podem ser devidas à grave hipertensão arterial que 30-90% dos pacientes apresentam.
- Lesões na raiz aórtica com frequência causam incompetência dos folheros da valva aórtica, gerando **REGURGITAÇÃO AÓRTICA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.**
- Estenose das artérias ilíacas produz **CLAUDICAÇÃO DE MEMBRO INFERIOR**; estenose de artéria pulmonar causa **DOR TORÁCICA ATÍPICA E DISPNEIA**; e estenose das coronárias epicárdicas produz **ANGINA E IAM.**

Laboratório

- Nos exames laboratoriais encontra-se **AUMENTO DE VHS, ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA E HIPERGAMAGLOBULINEMIA.**

Diagnóstico

- **AORTOGRAFIA** é o exame tradicional, mas a **ANGIORRESSONÂNCIA** tem sido cada vez mais empregada.

Tratamento

- A estratégia é controle de atividade da doença com **GLICOCORTICOIDE** seguida de **CIRURGIA OU ANGIOPLASTIA PERCUTÂNEA** do vaso acometido após o controle da atividade inflamatória.
- O **MTX** é alteranativa nos casos refratários.
- **Tocilizumabe e agentes anti-TNF-alfa** estão sendo estudados.

POLIARTERITE NODOSA (PAN)

Epidemiologia

- Homens de meia-idade

Patogênese

- Idiopática ou relacionada ao **VÍRUS DA HEPATITE B** (costuma aparecer nos momentos de replicação viral, com HBeAg positivo)

Acredita-se que o mecanismo fisiopatogênico operante na PAN seja a deposição de imunocomplexos na parede vascular, ativando inflamação segmentar local. Isso é bastante evidente nos casos associados à infecção pelo vírus da hepatite B. A infecção pelo vírus C também pode se associar à PAN pelo mesmo mecanismo, mas de forma mais rara. Outra doença associada é a **LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS.**

Quadro Clínico

- **MONONEURITE MÚLTIPLA** (vasculite de vasa nervorum)
- **INSUFICIÊNCIA RENAL** e **HAS RENOVASCULAR** (ramos proximais da artéria renal, mas sem lesão glomerular)
- **SINTOMAS GASTROINTESTINAIS** (angina mesentérica)
- **DOR TESTICULAR**
- Lesão cutânea (**LIVEDO**, nódulo, úlcera)
- **PAN POUPA PULMÃO! PAN POUPA GLOMÉRULO!**

- ✓ ATENÇÃO AQUI! Já ficou meio que claro que na PAN clássica não ocorre lesão direta do tufo capilar glomerular, pois esta vasculite "prefere" vasos de médio calibre. Não obstante, os rins frequentemente são acometidos, só que por um processo diferente: HÁ VASCULITE SEM GLOMERULONEFRITE!
- ✓ Artérias renais musculares apresentam trombose e estenose, causando isquemia e glomeruloesclerose "pura", sem inflamação. A perda progressiva dos glomérulos, aliada à isquemia renal (que ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona), justifica os achados de insuficiência renal e hipertensão arterial progressivas.
- ✓ Em muitos órgãos as lesões vasculares que passam a ser observadas a partir desse momento são secundárias à HAS acelerada (maligna), e não à PAN em si.

Diagnóstico

- **BIÓPSIA:** nervo periférico, pele, testículo...
- **ANGIOGRAFIA:** artéria mesentérica, ramo inicial de artéria renal

Se houver acometimento destes locais, o rendimento diagnóstico da biópsia é excelente: **PELE, TESTÍCULOS, NERVOS PERIFÉRICOS E MÚSCULOS.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- ✓ É importante salientar que o exame de imagem PRECISA SER A **ARTERIOGRAFIA INVASIVA**! AngioTC e angioRNM não possuem sensibilidade nem especificidade adequadas para identificar com segurança uma PAN.
- ✓ Outra observação importante: a presença de aneurismas, apesar de clássica, não é obrigatória. Muitos pacientes têm apenas estenoses segmentares sequenciais, sem aneurismas intercalados. Tal aspecto arteriográfico, diante de um paciente com quadro clínico típico, também permite firmar o diagnóstico de PAN.

Tratamento

- Sem tratamento, a PAN é uma doença extremamente GRAVE, com sobrevida de 10-20% após 5 anos. A morte, nestes casos, em regal é secundária a complicações gastrointestinais, como necrose e perfuração.
- O tratamento é feito com **CORTICOIDE + CICLOFOSFAMIDA VO DIÁRIO**. Casos brandos podem ser tratados apenas com corticoide.
- É fundamental o **CONTROLE RIGOROSO DA HAS** para evitar lesão secundária de órgãos alvo.

CRIOGLOBULINEMIA

Conceitos Iniciais

- Pode ser secundária ao **VÍRUS DA HEPATITE C**

A vasculite crioglobulinêmica é em 95% dos casos secundária à hepatite C, mas também pode ser causada por uma série de doenças sistêmicas, como mieloma múltiplo, linfomas, leucemias, colagenoses, infecções e doenças hepáticas.

- **CONSOME COMPLEMENTO**
- As crioglobulinas exercem ação de **FATOR REUMATOIDE** e por isso muitas vezes esse marcador é positivo. Tal fato justifica a alcunha crioglobulinemia "mista".

Clínica

- O excesso de crioglobulinas no plasma pode gerar um quadro estereotipado de vasculite que se caracteriza basicamente por **(1) PÚRPURA PALPÁVEL (!)**; **(2) MONONEURITE MÚLTIPLA**; **(3) ARTRITE** e **(4) GLOMERULONEFRITE + IRA**, esta última geralmente do tipo **MEMBRANOPROLIFERATIVA (!)**. Febre, fadiga e artrite/artralgia também costumam-se fazer presentes.

Diagnóstico

- Os achados essenciais para o diagnóstico laboratorial são a demonstração da existência de um crioprecipitado no sangue periférico associado à positividade justamente do fator reumatoide. **HIPOCLOMPLEMENTENEMIA** está presente na maioria (90%) dos casos. A VHS aumenta e há anemia de doença crônica. A pesquisa de hepatite C, claro, deve ser feita.

Tratamento

- Como geralmente é associada à hepatite C, o **TRATAMENTO ESPECÍFICO ANTIVIRAL** representa a principal medida terapêutica. O efetivo clareamento viral se acompanha de resolução da síndrome vasculítica, com diminuição do crioprecipitado, dos títulos de fator reumatoide e melhora da hipocomplementenemia.
- **GLICOCORTICOIDES SÃO POUCO EFICAZES**, mas podem ser adicionados ao esquema para controle transitório de manifestações inflamatórias exuberantes.
- O **RITUXIMABE** mostrou bons resultados em associação à terapia antiviral, podendo ser usado de forma isolada no paciente que não responde ou não tolera o tratamento anti-HCV.

DOENÇA DE KAWASAKI

Epidemiologia

- Meninos de 1-5 anos

Diagnóstico

O diagnóstico é dado com as nossas MÃOS. Precisam 5 dos 6 critérios

- **FEBRE POR MAIS DE 5 DIAS**
- **CONGESTÃO OCULAR**
- **ALTERAÇÃO ORAL** (mucosite, descamação, língua em framboesa...)
- **LINFADENOPATIA CERVICAL**
- **EXANTEMA POLIMORFO**
- **ALTERAÇÃO DE EXTREMIDADES** (edema endurado de mãos e pés que evolui com descamação)

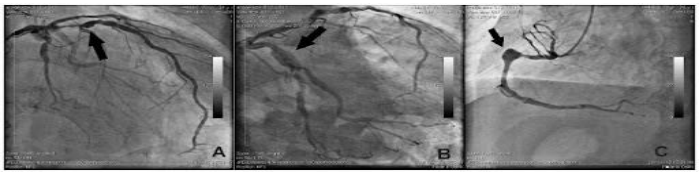
Macete...

M: mucosite
E: exantema
L: linfonodomegalia
E: edema de mãos/pés
C: congestão ocular
A: aumento da temperatura

Complicação:

- **ANEURISMA CORONARIANO**

As vasculites de médio calibre têm essa característica: 'belisca aqui, belisca aqui, belisca ali'.



Conduta:

Agudo:

- ✓ **IVIG** 2g/kg DU (ideal até 10º dia)
- ✓ **AAS** (30-50 ou 80-100mg/kg/dia) até 48h sem febre

Convalescente:

- ✓ **AAS** (3-5mg/kg/dia) por 4-6 semanas

Crônico:

- ✓ Se aneurisma!
- ✓ **AAS** (3-5mg/kg/dia)

GRANULOMATOSE DE WEGENER (GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE) "Síndrome pulmão-rim que pega nariz"

Epidemiologia

- Homens e mulheres na mesma proporção

Quadro Clínico

- VAS (**SINUSITE, RINITE, OTITE, ESTENOSE TRAQUEAL, NARIZ EM SELA**)
- Pulmão (**HEMOPTISE, NODULO PULMONAR, ATELECTASIA)**
- Rim (**GLOMERULONEFRITE**/pode haver GNRP)
- Olho (**PSEUDOTUMOR DE ÓRBITA, UVEITE, CONJUNTIVITE**)
- Pode ocorrer mononeurite múltipla em 20% dos casos
- Gera um estado PRÓ-TROMBÓTICO. Não se recomenda anticoagulação profilática nesses indivíduos.

Diagnóstico

- **SOROLOGIA: C-ANCA (com anti-PR3 positivo)** → apesar de característico, não é patognomômico.
- **BIÓPSIA**

Macete...

W(C): C-ANCA positivo
G: glomerulonefrite
N: nariz
R: respiratório (pulmão)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

É dividido em 2 fases: indução da remissão e manutenção da remissão.

Indução da Remissão

- **IMUNOSSUPRESSÃO DUPLA** (glicocorticoide + ciclofosfamida). A remissão completa ocorre em > 75% dos casos.
  - ✓ O esquema consiste em prednisona 1mg/kg/dia por 1 mês, com desmame progressivo a partir daí por um período de 6-9 meses. A ciclofosfamida é feita pela via oral na dose de 2mg/kg/dia (ajustada de acordo com a função renal) por 3 meses, com monitoramento do hemograma a cada 1-2 semanas (manter leucócitos > 3.000/ml e neutrófilos > 1.500/ml). Depois, reduz-se para 1,5mg/kg/dia, em geral até completar 6 meses de tratamento total.
  - ✓ Em quadros FULMINANTES, como na presença de GNRP com creatinina sérica > 4mg/dl e/ou hemorragia alveolar com insuficiência respiratória e necsesidade de ventilação mecânica, a terapia de indução da remissão também é preferencialmente feita com prednisona e ciclosfamida diários. O acréscimo de **PLASMAFÉRESE** tem sido praticado de maneira empírica, mas não há comprovação científica de benefício.
  - ✓ O Rituximabe é uma opção ao uso da ciclofosfamida. Ensaios clínicos mostraram a mesma eficácia e tem a grande vantagem de ser superior no tratamento da doença relapsante. Logo, a escolha entre ciclofosfamida x rituximabe como adjuvante ao glicocorticoide deve ser individualizada.

- **APESAR DA ELEVADA TAXA DE REMISSÃO, A TAXA DE RECIDIVA TAMBÉM É ALTA: 50-70%.** A reinstituição do mesmo tratamento agressivo costuma ser bem-sucedida (nesses casos, é preferível o rixuximabe). O diagnóstico de recidiva é clínico e de exclusão, afastada a presença de complicações como infecções. **OS TÍTULOS DE ANCA NÃO SÃO CONFIÁVEIS PARA MONITORAR A ATIVIDADE DA DOENÇA**, pois mesmo na ausência de atividade eles podem permanecer elevados. Não serve para controle!

Manutenção da Remissão

- O esquema dependerá de vários fatores, mas, em geral, quando a indução da remissão foi feita com ciclofosfamida + corticoide, após 3-6 meses de tratamento, substituímos a ciclofosfamida por **METOTREXATO OU AZATIOPRINA**. Se possuir contraindicações a uma delas, as opções são o **MICOFENOLATO OU O RITUXIMABE.**
- Por outro lado, se a indução da remissão foi feita com rituximabe + corticoide, não há consenso na literatura! Alguns autores defendem até que estes pacientes podem ficar sem qualquer terapia de manutenção.
- De qualquer forma, seja qual for a estratégia adotada, recomenda-se que a terapia de manutenção da remisão seja mantida por **UM MÍNIMO DE 2 ANOS**, com desmame gragual em 6-12 meses a partir daí.

POLIANGEÍTE MICROSCÓPICA

"É uma PAN que pega pulmão e que pega glomérulo"

Epidemiologia

- Homens de meia-idade

Características

- É uma **PAN + SÍNDROME PULMÃO-RIM**
- O rim é mais acometido quando comparado com o pulmão. Uma diferença do acometimento pulmonar em relação a granulomatose de Wegener, é que aqui não há tanta lesão cavitária. É mais alveolite hemorrágica!
- Sorologia: **P-ANCA POSITIVO**
  - ✓ A VIA AÉREA SUPERIOR NÃO É ACOMETIDA! Se isso estiver presente, deve-se considerar o diagnóstico de granulomatose com poliangeíte.
  - ✓ O diagnóstico definitivo só pode ser definitivamente confirmado por meio de biópsia, evidenciando-se a presença de vasculite não granulomatosa de pequenos vasos num paciente com quadro clínico compatível. O local preferencial para biópsia é o rim, que apresenta um GNRP pauci-imune. Apesar de o p-ANCA com anti-MPO terem sido associados à doença, sua positividade, de maneira isolada, não é considerada suficiente para fechar o diagnóstico.

Tratamento

- É **IDÊNTICO AO DA GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE**! A sobrevida em 5 anos gira em torno de 75% e recidivas são esperadas em 35% dos casos (devem ser tratadas com a repetição da terapia de indução da remissão).

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS (GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGEÍTE)

"É a vasculite com asma"

É caracterizada pela tétrade **(1) ASMA**; **(2) EOSINOFILIA PERIFÉRICA** e **TECIDUAL**; **(3) FORMAÇÃO DE GRANULOMAS EXTRAVASCULARES**; **(4) VASCULITE MULTISSISTÊMICA DE PEQUENOS VASOS.**

Cai muito em prova! Não esquece!

- **ASMA "TARDIA"** (fase prodrômica)
- **EOSINOFILIA** (fase eosinofílica)
- **INFILTRADO PULMONAR MIGRATÓRIO** ("um dia em um pulmão, outra semana em outro")
- **VASCULITE DE PELO, NERVO, PULMÃO** (fase vasculítica)

Características

- Sorologia: **P-ANCA POSITIVO**
- A lesão glomerular é insignificante

Diagnóstico

- **BIÓPSIA** (mais comumente realizada no pulmão), mas também pode ser feita em outros locais, como pele.
  - ✓ Apesar de ser o método padrão-ouro, é muito incomum que as alterações patognomônicas estejam presentes ao mesmo tempo numa amostra de tecido (isto é, vasculite de pequenos vasos + granulomas + infiltração tecidual por eosinófilos). Assim, considera-se que o diagnóstico pode ser firmado com segurança quando o paciente apresentar (1) asma; (2) eosinofilia no sangue periférico e (3) sinais e sintomas clínicos sugestivos de vasculite.

Tratamento

- **GLICOCORTICOIDES** podem ser usados em **MONOTERAPIA** com suceso em boa parte dos pacientes (sobrevida em longo prazo ultrapassa 70%).
- A **IMUNOSSUPRESSÃO DUPLA**, idêntica ao tratamento das outras vasculites ANCA positivo que já vimos, costuma ser indicada somente quando o quadro inicial é **FULMINANTE**, em particular se houver acometimento miocárdico (principal causa de óbito nesses doentes). Logo, o **ECOCARDIOGRAMA está SEMPRE INDICADO**, pois a presença de cardiomiopatia modifica o tratamento.
- O **MEPOLIZUMABE** é um anticorpo monoclonal anti-IL-5 e foi aprovado paa o tratamento da asma eosinofílica grave. Também pode ser tentado no paciente refratário ou que não consegue desmamar o corticoide devido à piora dos sintomas asmáticos.
- O papel do **RITUXIMABE** ainda não foi estabelecido na granulomatose eosinofílica com poliangeíte, mas pode ser tentado no paciente refratário também.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

VASCULITE PRIMÁRIA DO SNC

- Raríssima. Representa uma forma de **VASCULITE RESTRITA A UM ÚNICO ÓRGÃO**, isto é, **SOMENTE OS VASOS DO SNC SÃO AFETADOS**, sem evidências de vasculite em outros leitos arteriais.
- **O quadro clássico** é de **CEFALEIA, ALTERAÇÕES DO ESTADO MENTAL E DÉFICITS NEUROLÓGICOS FOCAIS PROGRESSIVOS**, que dependendo de sua extensão podem deixar sequelas devastadoras. Curiosamente, manifestações inflamatórias sistêmicas costumam estar ausentes.
- **A sequência diagnóstica** consiste de: **(1) SUSPEITA CLÍNICA FRENTE AO QUADRO TÍPICO**; **(2) DEMONSTRAÇÃO DE ALTERAÇÕES FOCAIS EM MÉTODOS DE NEUROIMAGEM, COMO A RM**; **(3) PUNÇÃO LOMBAR PARA AFASTAR INFECÇÃO E NEOPLASIA**, evidenciando apenas alterações inflamatórias inespecíficas e **(4) ARTERIOGRAFIA** cerebral que revela alterações características, como o clássico aspecto **"COLAR DE CONTAS"**, com uma ou mais artérias intracerebrais apresentando áreas de estenose intercaladas com dilatações aneurismáticas; **(5) BIÓPSIA DO PARÊNQUIMA CEREBRAL E DAS LEPTOMENINGES** mostrando infiltrado inflamatório mononuclear na parede dos vasos, tipicamente associado à formação local de granulomas.
- A **confirmação definitiva do diagnóstico** **REQUER A REALIZAÇÃO DE BIÓPSIA CEREBRAL!** O motivo é que existem condições que mimetizam a vasculite primária do SNC em todos os aspectos, exceto por não serem vasculites verdadeiras. O principal exemplo é a **SÍNDROME DE VASOCONSTRIÇÃO CEREBRAL REVERSÍVEL**, um quadro marcado por **"CEFALEIA EM TROVOADA", DÉFICITS NEUROLÓGICOS FOCAIS e ALTERAÇÕES ARTERIOGRÁFICAS IDÊNTICAS** às da vasculite primária do SNC. A grande diferença é que não existe inflamação da parede vascular na biópsia, e as alterações arteriográficas são transitórias.
- O **tratamento** é semelhante aos da demais síndromes vasculíticas primárias graves: **IMUNOSSUPRESSÃO DUPLA AGRESSIVA** (em geral com ciclofosfamida). O **prognóstico** costuma ser **muito ruim**, pois na maioria das vezes o tratamento é iniciado de forma tardia, quando o paciente já desenvolveu lesões cerebrais graves e irreversíveis.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHONLEIN

Epidemiologia:
- Meninos de 3-20 anos

Patogênese:
- **AUMENTO DE IGA** por conta de uma **IVAS PRÉVIA**, que ataca pequenos vasos sanguíneos

Quadro Clínico:
- **PÚRPURA PALPÁVEL** (mais comumente em MMII e nádegas)
- **HEMATÚRIA** (lembra doença de Berger)
- **DOR ABDOMINAL** (acometimento de vasos intestinais)
- **ARTRALGIA**

Como diferenciar de PTI? Pelas plaquetas! Aqui as **PLAQUETAS ESTÃO NORMAIS OU ELEVADAS!**

Conduta:
- Geralmente conservadora

DOENÇA DE BUERGER (TROMBOANGEÍTE OBLITERANTE)

Epidemiologia

- Homem, 35 anos, **TABAGISTA**

Quadro Clínico
- "Tabagismo com **ISQUEMIA E NECROSE DE EXTREMIDADES** (todas!) em **JOVEM** com **VASOS PROXIMAIS POUPADOS**!"

Como diferenciar de doença aterosclerótica? (1) Pela faixa-etária! Aqui o paciente é mais jovem. **(2)** Vasos acometidos! Na doença aterosclerótica, os vasos proximais são acometidos (carótida, femoral).

Tratamento:
- Parar de fumar

DOENÇA DE BEHÇET

É O LÚPUS DAS VASCULITES!

Epidemiologia:
- Homem ou mulher jovem de 20-35 anos. "Doença do queima-filme"

Quadro Clínico:
- **ÚLCERAS ORAIS** (obrigatório para o diagnóstico) **E GENITAIS**
- **ACNE**
- **LESÃO OCULAR** (hipópio, uveíte, conjuntivite)
- **PATERGIA** (hiperreatividade cutânea – pápula eritematosa de pelo menos 2mm de extensão após estímulo cutâneo com uma agulha, por exemplo, após 48 horas)
- **ANEURISMA DE ARTÉRIA PULMONAR** (paciente pode morrer de hemoptise maciça...)
- **FLEBITE SUPERFICIAL/ARTRALGIA**

Um ponto interessante é que < 1% dos casos de Behçet cursa com arterite pulmonar, que se manifesta com dispneia, tosse, dor torácica, hemoptise e infiltrados no RX de tórax, fazendo diagnóstico diferencial com TEP. É importante distinguir entre essas 2 entidades, já que no TEP o tratamento consiste em anticoagulação, enquanto na arterite pulmonar a conduta deve ser a imunossupressão.

MUITA ATENÇÃO AQUI"

Em 5-10% dos casos temos o quadro conhecido "**NEURO-BEHÇET**". Em 80% desses pacientes ocorrem lesões no parênquima cerebral secundárias à trombose vascular (infartos). O tronco cerebral costuma ser afetado. As mulheres apresentam mais neuro-Behçet do que os homens. **LOCAIS CLÁSSICOS DE TROMBOSE SÃO OS SEIOS SAGITAL SUPERIOR E TRANSVERSO, CURSANDO COM CEFALEIA, HIC E INFARTOS HEMORRÁGICOS**.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Critérios Diagnósticos - BEHÇET

Ulcerações orais recorrentes + ≥ 2 abaixo:

> Ulcerações genitais recorrentes
> Lesões oculares
> Lesões cutâneas
> Teste da patergia positivo

Características

- Pode ser **ASCA POSITIVO** em fases mais tardias
  - ✓ Não há marcadores sorológicos específicos comprovadamente associados a essa síndrome, apesar de alguns serem encontrados com frequência, como o anti-alfaenolase, a antiproteína ligadora de selênio e o ASCA.
  - ✓ Por outro lado, existe clara associação entre o HLA-B*51 e predisposição para o desenvolvimento desta entidade. Outros agentes também já foram associados à síndrome de Behçet, como alelos do **MHC classe I**, IL-1, receptor de IL-23 e o receptor B2 de IL-12.

Tratamento

- Na história natural da doença, **É ESPERADA UMA MELHORA ESPONTÂNEA E GRADUAL**. A mortalidade está diretamente relacionada à ocorrência de complicações graves, como neuro-Behçet e/ou acometimento de grandes troncos vasculares. Na ausência destas últimas, a expectativa de vida é semelhante à da população geral, mas com uma taxa de morbidade mais elevada à custa de uma maior incidência de cegueira. Assim, o tratamento deve ser individualizado, com base no tipo e gravidade das manifestações apresentadas.
  - ✓ **Úlceras orais: GLICOCORTICOIDE TÓPICO**. Talidomida ou Apremilast para casos refratários.
  - ✓ **Manifestações mais extensas, com lesões articulares: COLCHICINA + AINE OU GLICOCORTICOIDE TÓPICO** são opções.
  - ✓ **Se panuveíte e/ou neuro-Behçet: IMUNOSSUPRESSÃO DUPLA** (com azatioprina ou outro). Agentes anti-TNL-alfa podem ser usados no paciente refratário.
  - ✓ **Se vasculite: IMUNUOSSUPRESSÃO DUPLA** (com ciclofosfamida).

3. POLICONDRITE RECIDIVANTE

Conceitos

- É uma doença **AUTOIMUNE** raríssima, de **ETIOLOGIA DESCONHECIDA**, que se caracteriza por **INFLAMAÇÃO DO TECIDO CARTILAGINOSO**, especialmente nas **ORELHAS, NARIZ e ÁRVORE LARINGOTRAQUEOBRÔNQUICA**. A faixa etária mais acometida vai dos 40-50 anos, mas pacientes de qualquer idade (incluindo crianças) podem ser afetados.
- Existe **ASSOCIAÇÃO COM A PRESENÇA DE HLA-DR4.**
- Também podem ocorrer manifestações extracartilaginosas, como **ESCLERITE, SURDEZ NEUROSSENSORIAL, POLIARTRITE, DERMATITE, CARDITE e GLOMERULONEFRITE.**

Manifestações Clínicas

- Em geral tem **INÍCIO ABRUPTO,** começando com inflamação em dois ou mais sítios cartilaginosos diferentes ao mesmo tempo. Este surto de atividade inflamatória costuma cessar de maneira espontânea, mas retorna sucessivas vezes ao longo do tempo, de maneira **CUMULATIVA** (ou seja, afetando sítios adicionais). O padrão de cartilagens envolvidas, bem como a frequência dos episódios, é amplamente variável e imprevisível.

- A cartilagem mais afetada é o **PAVILHÃO AURICULAR** (40% dos pacientes no início do quadro, 90% ao longo da doença). É digno de nota que O LÓBULO DA ORELHA É POUPADO, pois não apresenta tecido cartilaginoso. Com o tempo, surgem deformidades relacionadas à destruição da cartilagem auricular seguida de fibrose e atrofia (flppy ears ou "orelhas amassadas").
- Em seguida temos **SEPTO NASAL** (que pode levar ao nariz em sela) e **ÁRVORE TRAQUEOBRÔNQUICA** (que pode causar rouquidão, estenose laríngea/subglótica, atelectasia, pneumonia de repetição, etc).

O comprometimento dos anéis cartilaginosos dos brônquios de grande calibre pode levar ao quando de broncomalácia, com colapso do lúmen da via aérea inferior e pneumonia obstrutiva de repetição. Se as lesões brônquicas forem extensas e agudas, o paciente pode desenvolver insuficiência respiratória.

- É comum que durante um surto de policondrite o paciente apresente **MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS** como febre, fadiga e perda ponderal. Aliás, tais manifestações podem inclusive preceder o início da inflamação cartilaginosa sem semanas!
- **CERCA DE 1/3 DOS CASOS ABRE O QUADRO COM MANIFESTAÇÕES ARTICULARES ISOLADAS**, as quais podem preceder a inflamação cartilaginosa em meses. O padrão mais comum é o de uma oligo ou poliartrite assimétrica envolvendo grandes e pequenas articulações periféricas. Essa artrite é autolimitada (dias-semanas) e não deixa sequelas (não erosiva).

Além de artrite periférica, alguns pacientes apresentam inflamação das articulações costocondrais, manubrioesternais e esternoclaviculares. Nesses locais a lesão pode ser destrutiva, resultando em deformidades como o pectus excavatum ou mesmo "tórax instável" anterior.

- Cumpre salientar ainda que **ATÉ 25% DOS PACIENTES APRESENTAM MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS ASSOCIADAS À POLICONDRITE**. Estas incluem: **PÚRPURA, ERITEMA NOSOSO, ERITEMA MULTIFORME, URTICÁRIA/ANGIOEDEMA, LIVEDO RETICULAR E PANICULITE**.
- Por fim, como as principais doenças reumatológicas associadas à policondrite recidivante são as vasculites, **CERCA DE 25% DOS PACIENTES TAMBÉM APRESENTAM MANIFESTAÇÕES INERENTES AO QUADRO DE VASCULITE DE BASE.** Qualquer síndrome vasculítica pode ser acompanhada de policondrite!

Existe uma forma curiosa conhecida como **síndrome MAGIC** (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage), que nada mais é do que uma síndrome de sobreposição entre policondrite recidivante e doença de Behçet.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Exames Complementares

- Nenhum teste laboratorial isolado é capaz de confirmar o diagnóstico de policondrite recidivante. Existem autoanticorpos "anti-cartilagem", como **ANTICOLÁGENO TIPO 2 e ANTIMATRILINA-1**, mas ambos não são suficientemente sensíveis ou específicos (são positivos em menos da metade dos casos e podem aparecer em outras doenças).
- FAN, FR e ANCA podem ser positivos.
- Não há consumo de complemento.
- Hipergamaglobulinemia, leucocitose, anemia da doença crônica, aumento de VHS e PCR podem ocorrer. Curiosamente, cerca de 10% dos pacientes podem apresentar eosinofilia periférica importante.

✓ As vias aéreas superior e inferior devem ser rotineiramente avaliadas com métodos de imagem como a tomografia computadorizada. Provas de função pulmonar também são úteis nos pacientes com sintomas respiratórios, podendo evidenciar a existência de um distúrbio ventilatório OBSTRUTIVO secundário a broncomalácia. A broncoscopia não faz parte da avaliação pulmonar de rotina, mas, se for considerada indispensável (ex: para pesquisa de infecção ou câncer), deverá ser feita com muito cuidado no paciente que apresenta doença ativa, devido ao maior risco de lesão das vias aéreas com este procedimento (maior risco de perfuração brônquica iatrogênica).

Diagnóstico

- É baseado no reconhecimento das manifestações clínicas típicas! A biópsia das cartilagens acometidas **NÃO É OBRIGATÓRIA**, mas pode ser feita para corroborar o diagnóstico em caso de dúvidas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os principais são:

(1) ANGIITE COM GRANULOMATOSE: a principal diferença é que as lesões nasais e traqueais são decorrentes de vasculite nos pequenos vasos da mucosa respiratória, e não nas cartilagens. Além disso, não ocorre acometimento dos pavilhões articulares e nem lesões nodulares cavitadas no parênquima pulmonar, algo não esperado na policondrite recidivante.

(2) SÍNDROME DE COGAN: essa condição se caracteriza por ceratite intersticial e acometimento vestibulococlear, porém, não há envolvimento do trato respiratório ou dos pavilhões auriculares.

(3) CELULITE DA ORELHA: a grande diferena é que esta infecção afeta o lóbulo, coisa que a policondrite recidivante não faz. Além do mais, em geral o quadro é unilateral, e costuma haver uma porta de entrada para o patógeno.

Tratamento

- **CORTICOTERAPIA** (prednisona 40-60mg/dia).
- A **DAPSONA** (50-100mg/dia) é uma opção principalmente quando existem queixas articulares associadas.
- Outros agentes **IMUNOSSUPRESSORES** são considerados drogas de associação ao corticoide em pacientes com quadros graves ou refratários.
- Pacientes com estenose laringotraqueal grave podem necessitar de traqueostomia. Aqueles que desenvolvem traqueo e/ou broncomalácia colapsante atualmente podem ser tratados com implante broncoscópico de stens de via aérea.

4. DOENÇA RELACIONADA AO IGG4

Conceitos Iniciais

- Consiste numa densa **INFILTRAÇÃO TECIDUAL por LINFOPLASMÓCITOS ricos em IGG4**, causando um tipo especial de FIBROSE que clinicamente tende a se apresentar com **ASPECTO TUMORAL. QUALQUER ÓRGÃO OU TECIDO PODE SER ACOMETIDO**. Os principais são: ÁRVORE BILIAR, GLÂNDULAS SALIVARES, REGIÃO PERIORBITÁRIA, RINS, PULMÕES, LINFONODOS e RETROPERITÔNIO.
- Ao contrário do que acontece na maioria das doenças autoimunes. A doença relacionada ao IGG4 **PREDOMINA EM HOMENS IDOSOS OU DE MEIA-IDADE.**

O "tipo especial de fibrose" observado nos órgãos e tecidos afetados pela doença relacionada ao IgG4 é chamado de FIBROSE ESTORIFORME. O termo estoriforme vem do latim *storea*, um tipo de tecido entrelaçado semelhante aos tapetes colocados nas portas de casa para limpar os pés (os famosos "capachos"). As células inflamatórias (linfócitos ricos em IgG4) ficam circundadas por camadas onduladas de depósitos estoriformes de colágeno.

- Outra característica histopatológica importante é a tendência ao **ACOMETIMENTO DE PEQUENAS VEIAS**, causando **FLEBITE OBLITERATIVA** e a coexistência de um **INFILTRADO EOSINOFÍLICO** leve a moderado. Assim, independentemente do órgão acometido, o mesmo padrão histopatológico é encontrado na biópsia.

✓ Dois exemplos de condições que no passado eram consideradas entidades restritas a um único órgão, mas que agora sabemos fazerem parte do espectro de manifestações possíveis da doença relacionada ao IgG4 são a **PANCREATITE AUTOIMUNE TIPO 1** (ou 'pancreatite esclerosante linfoplasmacítica com aumento de IgG4') e a **SÍNDROME DE MIKULICZ**, que se acreditava ser uma complicação da síndrome de Sjogren (por cursar com fibrose tumoral das lacrimais, parótidas e demais glândulas salivares).

Manifestações Clínicas

- A doença tende a se apresentar de forma **SUBAGUDA**, evoluindo ao longo de meses, anos ou mesmo décadas.

✓ Em muitos pacientes, os sinais e sintomas iniciais encontram-se restritos a um único órgão. Não obstante, se tais indivíduos forem submetidos a uma avaliação mais abrangente, pode-se demonstrar a coexistência de fibrose subclínica em várias estruturas. Estas, por sua vez, podem ou não causar sintomas no futuro, de maneira cumulativa ao dano previamente identificado.

✓ Por exemplo, na pancreatite autoimune tipo I o foco clínico inicial da doença está no pâncreas, mas é possível demonstrar a coexistência de fibrose tumoral nas glândulas lacrimais e salivares, linfadenopatia generalizada, nódulos pulmonares, nefrite tubulointersticial, fibrose retroperitoneal, aortite, colangite esclerosante, etc.

✓ Para complicar ainda mais o raciocício clínico, eventualmente, por razões desconhecidas, o processo fibroinflalatório em determinado órgão isolado pode melhorar ou mesmo se resolver de maneira espontânea, ainda que outros órgãos continuem sendo afetados.

- Ressalta-se ainda duas características clínicas importantes, que na verdade são comemorativos típicos da doença: (1) **TENDÊNCIA A ALERGIA** e (2) **TENDÊNCIA A FORMAÇÃO DE LESÕES FIBRÓTICAS TUMORAIS ("PSEUDOTUMORES").** Muitos portadores da doença apresentam atopia, eczema, rinite alérgica, pólipos nasais e asma, com frequência associados a eosinofilia no sangue periférico. Os pseudotumores fibróticos podem aparecer nos mais variados órgãos e tecidos, sendo muitas vezes confundidos com neoplasias malignas e, obviamente, motivando a realização de intervenções cirúrgicas. Segue um apanhado geral dos principais órgãos afetados na doença:

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Possíveis Manifestações da Doença Relacionada ao IgG4	
Região periorbitária	Edema palpebral indolor; pseudotumor orbitário; inflamação e fibrose tumoral das glândulas lacrimais; miosite ocular; fibrose com destruição óssea causando compressão do nervo trigêmeo.
Ouvidos, nariz e seios paranasais	Rinossinusite alérgica com formação de pólipos; obstrução nasal crônica; rinorreia; anosmia; fibrose com destruição óssea.
Glândulas salivares	Pseudotumores: geralmente afetando as submandibulares de forma bilateral e, mais raramente, as parótidas.
Meninges	Cefaleia crônica; radiculopatia; paralisia de nervos cranianos; pseudotumores compressivos no interior do canal medular; espessamento da dura-máter.
Hipotálamo-hipófise	Espessamento ou pseudotumores do hipotálamo; tronco hipofisário e/ou adenoipófise; deficiências hormonais múltiplas ou isoladas (hipopituitarismo); *diabetes insipidus* central.
Linfonodos	Linfadenopatia generalizada; linfadenopatia satélite a um órgão acometido (em geral os gânglios têm 1-2 cm e não são dolorosos).
Tireoide	Tireoidite fibrosante de Riedel; variante fibrótica da tireoidite de Hashimoto.
Pulmões	Pseudotumor inflamatório; massas paravertebrais; fibrose de via aérea central; pneumonite intersticial focal ou difusa; espessamento nodular da pleura visceral, com ou sem derrame pleural associado. Estas manifestações podem ser assintomáticas ou não.
Aorta	Aortite na porção torácica ou abdominal; dissecção; aneurisma; alterações assintomáticas em exames de imagem.
Retroperitôneo	Dor crônica nas regiões lombar ou abdominal baixa; edema de membros inferiores; "encerramento" ureteral, com ou sem hidronefrose e DRC pós-renal. *O achado clássico nos exames de imagem é a periaortite fibrótica com extensão caudal até as artérias ilíacas.*
Rins	Nefrite tubulointersticial crônica; glomerulopatia membranosa (raro); pseudotumores renais (geralmente múltiplos e bilaterais). *Curiosamente, as lesões renais são acompanhadas por hipocomplementemia.*
Pâncreas	Pancreatite autoimune tipo 1; pseudotumor pancreático simulando adenocarcinoma, inclusive podendo afetar a cabeça do órgão e cursar com colestase obstrutiva. *O achado clássico nos exames de imagens é de um pâncreas difusamente infiltrado com aspecto de "salsicha", com perda da lobulação parenquimatosa normal.*
Fígado e árvore biliar	Pseudotumor hepático simulando CHC; alterações idênticas à colangite esclerosante primária, com síndrome colestática e má absorção intestinal; pseudotumores biliares semelhantes ao colangiocarcinoma e ao adenocarcinoma de vesícula biliar.
Miscelânea	Infiltração e fibrose da próstata (com prostatismo); pericardite constritiva; fibrose do mesentério ("mesenterite fibrosante"); mediastinite fibrosante; lesões eritematopapulares na pele; perineurite fibrosante (neuropatia periférica).

Laboratório

- A maioria dos pacientes apresenta **NÍVEIS SÉRICOS AUMENTADOS DE IGG4**. Este aumento pode chegar a 40x o LNS. Porém... Em 30% dos casos os níveis podem estar dentro da normalidade. Mesmo assim, temos que ter em mente que **A CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE IGG4 E O GRAU DE ATIVIDADE DA DOENÇA NÃO É TOTALMENTE CONFIÁVEL**.
  - ✓ De fato, em muitos pacientes os níveis de IgG4 se reduzem em resposta ao tratamento, porém, mesmo quando a doença é colocada em remissão o IgG4 pode permanecer elevado. De modo análogo, níveis de IgG4 que estavam sob controle e começam a se elevar abruptamente podem prenunciar a ocorrência de um "flare" da doença, porém, há casos em que a doença recidiva sem que os níveis de IgG4 se modifiquem... Logo, a monitorização dos níveis séricos de IgG4 pode ser realizada, mas até o momento não existem diretrizes para seu uso na tomada de decisões terapêuticas (ex: não se recomenda intensificar o tratamento após a detecções de pequenos aumentos deste marcador).

Diagnóstico

- Tem que ser feito por **BIÓPSIA!** Lembrando, o achado encontrado será um **DENSO INFILTRADO TECIDUAL POR LINFOPLASMÓCITOS RICOS EM IGG4 ASSOCIADO A FIBROSE DE PADRÃO ESTORIFORME, INFILTRAÇÃO EOSINOFÍLICA LEVE A MODERADA E FLEBITE OBLITERATIVA**.
- A identificação da molécula de IGG4 deve ser feita obrigatoriamente por meio de imuno-histoquímica.
- A presença de qualquer outro padrão inflamatório, como formação de granulomas, infiltrado neutrofílico, arterite, etc, deve por em xeque o diagnóstico.

Tratamento

- A estratégia vai depender do tipo de manifestação clínica presente. Alterações sem ameaça à vida ou à função orgânica, como linfadenopatia isolada podem apenas ser acompanhadas.
- Por outro lado, lesões de órgãos vitais devem ser tratadas agressivamente. A base do tratamento é a **CORTICOTERAPIA!** Como segunda linha para os refratários ou que não toleram, tempos o **RITUXIMAB**.
  - ✓ A base é a CORTICOTERAPIA. Em geral, se inicia prednisona 40mg/dia, desmamando em 2-3 meses até suspensão completa ou manutenção em longo prazo com uma dose em torno de 5mg/dia. A resposta costuma ser boa, mas em geral a doença recidiva com a tentativa do desmame, obrigando a manutenção em longo prazo do tratamento. Para pacientes que não respondem ou não toleram a corticoterapia, a segunda linha de tratamento tem sido o RITUXIMABE.

5. DOENÇAS "AUTOINFLAMATÓRIAS"

Conceitos

- Esse termo se refere a um grupo heretogêneo de doenças que têm em comum o fato de cursar com **SURTOS DE ATIVIDADE INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA**, apresentando geralmente **FEBRE, POLISSEROSITE** (pleurite, pericardite e/ou peritonite), **ARTRITE e DERMATITE** (pode ser o diferencial!). Se não tratadas, são doenças com grande propensão a **COMPLICAR COM AMILOIDOSE AA** (amiloidose "secundária" ou "inflamatória").
- O que distingue essas doenças do grupo das doenças ditas "autoimunes" é que os mecanismos fisiopatogênicos envolvidos não dependem do sistema imune adaptativo (autoanticorpos, linfócitos autorreativos...), mas sim do **SISTEMA IMUNE INATO!**
- A condição que representa o fenótipo deste grupo é a famosa febre familiar do Mediterrâneo, uma desordem hereditária.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

FEBRE FAMILIAR DO MEDITERRÂNEO (FFM)

Conceitos Iniciais

- A maioria dos casos é de **HERANÇA AUTOSSÔMICA RECESSIVA**. O gene envolvido codifica a proteína PIRINA (também chamada de marenostrina) que é normalmente expressa em células da imunidade inata como granulócitos, eosinófilos, células dendríticas, monócitos e também nas células sinoviais e fibroblastos das serosas. Essa proteína sintetiza uma estrutura chamada de **INFLASSOMO**, que **SINTETIZA CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS**, especialmente a IL-1 BETA, gerando ataques recorrentes de "autoinflamação".

Laboratório

- **AUMENTO DOS REAGENTES DE FASE AGUDA**, com leucocitose, hipergamaglobulinemia, aumento de VHS/PCR, trombocitose, hiperfibrogenemia e aumento de haptoglobina.

Diagnóstico

- Diante de um quadro típico, o diagnóstico **PODE SER ESTABELECIDO EM BASES CLÍNICAS.** Contudo, nos dias de hoje, recomenda-se a definição com **TESTES GENÉTICOS**, que não só demonstram a presença de doença como também subtipam o seu genótipo.

Tratamento

- Consiste no **USO ORAL DIÁRIO DE COLCHICINA** (1,2-1,8mg/dia), que diminui a frequência e intensidade dos ataques e previne a ocorrência de amioloidose AA. O tratamento intermitente (começar apenas no início das crises) não é recomendado. Para os refratários, a segunda linha consiste no uso parenteral de inibidores de IL-1, como o anticorpo monoclonal anti-IL-1 beta **CANAKINUMABE**. Rilonacept tem apresentado resultados premissores e Anakinra também pode ser tentado.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. OSTEOARTROSE

Conceitos: doença **DEGENERATIVA ARTICULAR**

Fatores de Risco: idade (principal); sexo feminino; obesidade (inclusive para OA em mãos, o que prova que não se trata somente da sobrecarga mecânica); esforço repetitivo (relacionado a atividades laborais ou esportivas)

- ✓ A prática de exercícios físicos, por si só, não aumenta o risco (a não ser que uma pessoa com lesão traumática ou anomalia intrínseca do joelho, por exemplo, pratique corrida; ou que você seja um maratonista profissional - nesse caso, há chance aumentada de OA nos joelhos e quadris, mesmo na ausência de fatores de risco locais).

Fatores genéticos para articulações específicas: mãos e quadris

> O principal gene associado ao risco de osteoartrite é o **GDF5**, envolvido com a determinação da morfologia final da cartilagem articular. Deficiências neste gene resultam na produção de cartilagens articulares morfologicamente anômalas, o que gera assimetria no desgaste mecânico e consequentemente favorece a instalação e progressão da OA.

Distorções anatômicas intrínsecas da articulação:

- ✓ Fraturas traumáticas que atingem a superfície articular
- ✓ Displasia congênita do quadril/doença de Perthes (pp meninos)
- ✓ Displasia acetabular (pp meninas)
- ✓ Necrose avascular do osso
- ✓ Lacerações de ligamentos e estruturas cartilaginosas
- ✓ Mal alinhamento de membros (genu varo e valgo)
- ✓ Atrofia e fraqueza do quadríceps

> Por fim, um curioso fator de risco local para OA é o aumento da densidade mineral óssea. Acredita-se que ossos muito densos são menos capazes de "absorver" ondas de choque mecânicas, impondo ainda mais carga sobre a cartilagem articular sobrejacente, que assim se desgastaria com maior facilidade.

Clínica

- Dor que **MELHORA com o REPOUSO** (AR: permanece no repouso)
- **Rigidez** pós-repouso **MENOR que 30 minutos** (AR: > 1 hora)
- **SEM manifestações sistêmicas** (AR: com manifestações sistêmicas)
- **Exames normais** (VHS, FR, hemograma)
- **Dor UNIarticular** no início, **PROGRESSIVA**
  - ✓ A OA é a principal causa de dor no joelho em pessoas com > 45 anos! Existem diagnósticos diferenciais, claro, como síndrome patelo-femoral (dor só aparece com flexão > 35º do joelho), artrites, bursites, etc.
  - ✓ Na presença de derrame sinovial, a artrocentese pode ser útil! Espera-se: **CONTAGEM DE LEUCÓCITOS DISCRETAMENTE AUMENTADA, MAS SEM ULTRAPASSAR > 1000 LEUCÓCITOS/MICROLITRO**. Se isso acontecer, o mais provável é que se trate de artrite séptica e/ou por cristais.

Quais as articulações mais acometidas?

- Cervical e lombar (zigoapofisárias), quadril, joelho, primeira metatarsofalangeana
- Acomete IFD (AR: poupa IFD)
- Em mãos: **HEBERDEN** (IFD/mais comuns) e **BOUCHARD** (IFP), base do polegar (articulação trapézio-metacarpiana → conhecida com rizartrose)

- Punhos, cotovelos e tornozelos costumam ser poupados
- No joelho, além dessas alterações, faz parte do quadro a **DEGENERAÇÃO DOS MENISCOS** (estruturas cartilaginosas adicionais localizadas no interior da articulação tibiofemoral cuja função é potencializar o amortecimento mecânico.

Diagnóstico

→ **Radiografia**

- **REDUÇÃO DO ESPAÇO ARTICULAR**
- **OSTEÓFITOS** (proeminências ósseas na borda da articulação)
- **ESCLEROSE SUBCONDRAL** (acentuação da hipotransparência abaixo da cartilagem que foi destruída)
- **Importante:** a clínica não acompanha o achado radiográfico! Pode haver várias manifestações radiológicas e a clínica ser pobre, e vice-versa.

> Alterações radiográficas de OA são muito comuns nas articulações da coluna cervical e lombossacra, porém, as queixas de cervicalgia e lombalgia geralmente não podem ser atribuídas a essas alterações. Isso significa que o mero encontro de OA nos métodos de imagem da coluna não fecha o diagnóstico da dor!

OBS: **OA COM FR POSITIVO**, **CONTINUAR PENSANDO EM OA**, pois **ATÉ 20% DOS IDOSOS TÊM FR POSITIVO EM BAIXOS TÍTULOS**.

Tratamento

- Primeiramente, cumpre salientar que **NENHUMA MEDICAÇÃO MODIFICA O CURSO NATURAL DA DOENÇA**, por mais que alguns setores da indústria farmacêutica tentem provar o contrário.
- **FISIOTERAPIA + PERDA DE PESO**
- **SINTOMÁTICOS (AINES)**
  - ✓ OS AINE acabam sendo mais utilizados para controle da dor. **A literatura confirma um efeito analgésico cerca de 30% maior que o do acetaminofeno. Os pacientes com alto risco de toxicidade gastrointestinal devem associar IBP durante o tratamento**. As principais indicações são: **(1)** história prévia de úlcera péptica; **(2)** idade > 60 anos; **(3)** uso concomitante de glicocorticoide.
  - ✓ Atualmente existe grande preocupação com o potencial de aumento no risco cardiovascular mediado pelo uso de AINE e, principalmente, pelos COXIB. O uso crônico de tais drogas aumenta a chance de infarto e AVC, principalmente nos pacientes com alto risco prévio. Existem duas possíveis exceções a essa regra (risco inexistente ou muito mais baixo): **(1)** uso de celecoxib em doses de até 200mg/dia; **(2)** uso de naproxeno, que não parece acarretar toxicidade cardiovascular, apesar de ser tão gastrotóxico quanto qualquer outro AINE.
  - ✓ **Se o paciente for usuário de AAS em baixas doses para prevenção cardiovascular (primária ou secundária) é preciso que os AINE sejam ministrados em horários distintos**, a fim de evitar interações farmacológicas indesejáveis (principalmente ibuprofeno e naproxeno).

- **OPIDOIDES E DULOXETINA** são **opções para formas refratárias**, mas devemos ter cuidado com risco de overdose. A duloxetina funciona como um modulador central da dor.

E as injeções intra-articulares?

- O tratamento intra-articular de **ÁCIDO HIALURÔNICO** (principalmente para OA de joelho e quadril) é feita, mas as **EVIDÊNCIAS SÃO CONTROVERSAS**, com resultados variáveis no que tange o alívio da dor e a preservação da função articular.
- Em alguns casos, pode haver desprendimento de fragmentos da cartilagem articular no líquido sinovial, causando uma resposta inflamatória (artrite). Para esses pacientes, principalmente na **VIGÊNCIA DE UM SURTO COM SINAIS E SINTOMAS DE SINOVITE AGUDA, A INJEÇÃO INTRA-ARTICULAR DE GLICOCORTICOIDE DE DEPÓSITO PROMOVE O ALÍVIO TEMPORÁRIO DA DOR E DA INFLAMAÇÃO** (por períodos que podem chegar a 3 meses).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Em relação as medidas não medicamentosas...

- **ACUPUNTURA:** estudos demonstraram benefício
- **NUTRACÊUTICOS:** este termo se refere a formulações galênicas de nutrientes ou componentes do tecido cartilaginoso, como a **GLUCOSAMINA e o SULFATO DE CONDROITINA**. Atualmente **NÃO SE RECOMENDA O SEU USO**, devido à completa **FALTA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE BENEFÍCIO** (não reduzem a dor comparado ao placebo, tampouco atrasam a evolução da doença).

Resumindo o tratamento farmacológico...

As respostas às diferentes estratégias disponíveis são em grande parte **IDIOSSINCRÁSICAS**, isto é, **IMPREVISÍVEIS**. Estima-se que exista um forte **EFEITO PLACEBO** no alívio da dor, especialmente com certas medidas terapêuticas como as injeções intra-articulares.

Assim, não há uma regra absoluta! É meio que **"TENTATIVA E ERRO"** mesmo!

Agora... Quando o paciente se mostra refratário a todas as medidas, com grande prejuízo à sua qualidade de vida e, particularmente em se tratando de OA de joelho e/ou quadril, é hora de considerar a opção pela via cirúrgica.

E a cirurgia? A **ARTROPLASTIA TOTAL** é opção para casos refratários e tem excelentes taxas de resultado. Não existe um "melhor momento" definido para fazê-la, mas é fato que não deve ser muito tardia. **TRANSPLANTE DE CONDRÓCITOS e CONDROPLASTIA DE ABRASÃO** são outras opções, mas carecem de evidências científicas.

Diagnósticos diferenciais...

Lombalgia Idiopática (Mecânica)

- "Espasmo doloroso muscular"
- Principal causa de dor lombar (70%)
- Dor lombar que raramente irradia, pode ser súbita
- Dura em média 3-4 dias
- Diagnóstico de exclusão
- Tratamento com repouso e sintomáticos

Hérnia de Disco

Conceitos

- Herniação do núcleo pulposo pela parte póstero-lateral do disco intervertebral e podendo gerar compressão de nervo periférico
- Local mais comum**: L4-L5 e L5-S1**

Clínica

- **LOMBOCIATALGIA** "dor lombar que irradia"
- Por "cutucar" o nervo periférico: ↓ **FORÇA, SENSIBILIDADE, REFLEXOS**
- **SINAL DE LASÉGUE POSITIVO**

Não importa o lado do membro que você levante, é o membro doente que vai doer. E, cuidado! No laségue meníngeo, doem as duas!

Diagnóstico

- **RNM** (melhor método/mais sensível)

Tratamento

- **REPOUSO + ANALGÉSICO/AINE > CORTICOIDE**

E a cirurgia?

Indicações:

- Refratário ao tratamento clínico (> 6-8 semanas)
- Déficit motor: fraqueza (sinal de compressão de raiz nervosa)
- Incontinência fecal/urinária (compressão de nervos autonômicos)

Qual a técnica?

- Laminectomia parcial + excisão do disco herniado = é uma cirurgia SINTOMÁTICA e que não resolve o problema (tem que manter fisioterapia, fortalecimento muscular, etc)

2. GOTA

Introdução

- Corresponde à uma artrite por **CRISTAIS DE URATO MONOSSÓDICO.**

Olha a ideia inicial para você entender o que tá acontecendo:
Se imagine segurando um copo contendo 300ml de água. Você despeja nele uma colher de chá de açúcar. Ao misturá-la no copo d'água, você percebe que tudo foi diluído ali. O açúcar foi solubilizado! Agora imagine esse mesmo copo de 300ml, mas que você despeja uma colher de sopa, cheia de açúcar. Mesmo misturando bastante, você já começa a visualizar o açúcar! Isso ocorre porque você ultrapassou o limite de solubilidade da solução.
É essa a historinha que vai ocorrer no corpo de algumas pessoas: um desequilíbrio na relação sangue/ácido úrico.

- SE EU TIVER ↓ÁCIDO ÚRICO NO SANGUE → FÁCIL SOLUBILIZAÇÃO.
- SE EU TIVER ↑ÁCIDO ÚRICO NO SANGUE → FORMAÇÃO DE CRISTAIS.

Observações Importantes

(1) POTENCIAL DE SOLUBILIDADE DO ÁCIDO ÚRICO: ATÉ 7MG/DL.

(2) MULHERES TEM MENOS ÁCIDO ÚRICO NO ORGANISMO DO QUE HOMENS! Isso ocorre graças ao estrogênio, que facilita a eliminação renal desta substância. Logo, **A PREFERÊNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA GOTA É POR HOMEM**! Mulher pode ter gota? Pode, mas geralmente só depois de perder estrogênio – na **pós-menopausa**!

Metabolismo Do Ácido Úrico

De onde vem?

- Vem da **PURINA** (base nitrogenada) presente nas células. Existe uma enzima chamada **XANTINA-OXIDASE** que a transforma em ácido úrico.
- A **DIETA** (carne, frutos do mar, cerveja...), em menor quantidade, também contribui para o hiperuricemia.

Como é eliminado?

- **FEZES** (1/3) e **URINA** (2/3)

Quando está aumentado?

- Para o indivíduo possuir hiperuricemia, ele só pode ter dois distúrbios: **OU PRODUZ MUITO ÁCIDO ÚRICO, OU ELIMINA POUCO.**
- **URICOSÚRIA DE 24H ↑ > 800MG/24H:** está eliminando bem, porém há grande produção de ácido úrico → corresponde a **10% dos casos**, apenas.

Fatores que contribuem para a gota?

- **ÁLCOOL**: aumenta a produção de ácido úrico e diminui sua eliminação.
- **OBESIDADE**: dificulta a eliminação.
- **DIURÉTICO**: aumenta ácido úrico → Qualquer um pode, mas especialmente os Tiazídicos.
- **GOTA X HAS**: há associação estatística. Ninguém sabe explicar muito bem o porquê, mas é um fato.
- **DOENÇAS AGUDAS GRAVES, IAM e AVC:** também são fatores que podem precipitar uma crise de gota.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Clínica

- A história natural é a seguinte: **(1)** tudo começa com uma **HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA** (geralmente genética); **(2)** depois, evolui para **ARTRITE GOTOSA AGUDA**; **(3)** evolui finalmente com **GOTA TOFOSA CRÔNICA**. Na fase de artrite gotosa aguda, já pode haver **nefrolitíase.**

- A gota é uma doença que **ATACA E ENTRA E REMISSÃO** (chamamos a fase de remissão de **'GOTA INTERCRÍTICA'** – entre crises). E, de tanto atacar, com o tempo se formam verdadeiras placas de ácido úrico. São os **TOFOS**! Os tofos, na verdade, correspondem ao acúmulo de cristais de urato monossódico cercados por tecido granulomatoso.

QUAL O PERFIL DO PACIENTE GOTOSO? HOMEM ADULTO, OBESO, QUE GOSTA DE BEBER, COMER CARNE VERMELHA ETC.

ONDE O ÁCIDO ÚRICO COSTUMA SE DEPOSITAR? Locais **ÁCIDOS** e **FRIOS**!

- LOCAL ÁCIDO: URINA, provocando **NEFROLITÍASE.**

- LOCAL FRIO: ARTICULAÇÃO, provocando **ARTRITE.**

Boa notícia... 95% dos pacientes permanecem **ASSINTOMÁTICOS A VIDA INTEIRA.**

Já naqueles 5% restantes, suas articulações ficam cheias de ácido úrico, que é um corpo estranho! Então os linfócitos vão lá e começam a fagocitar os cristais. Pois é...

Mas se um leucócito come 'pedra', ele vai morrer... E todo aquele produto que ele preparou no lisossomo para digestão do corpo estranho será liberado no local. O que acontece? Uma tremenda inflamação... Vai ficar vermelho, doer, pode dar febre, calafrio... E isso ocorre, normalmente, em **UMA** articulação. Trata-se de uma **MONOARTRITE, DE ÍNICIO SÚBITO NÃO ACOMPANHADA DE MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS.**

Porém... Após repetidos episódios, **o padrão acaba se tornando OLIGO ou mesmo POLIARTICULAR** (nesse momento, fica difícil fazer diagnóstico diferencial com outras formas de poliartrite). Poucos pacientes (20%) abrem o quadro já dessa forma. Isso é mais comum em IDOSOS e TRANSPLANTADOS. Mesmo assim, independente do tipo de acometimento articular, as crises perduram por tempo variado, mas sempre limitado, seguidas por intervalos assintomáticos: o período intercrítico.

Quando o paciente evolui para a fase de **GOTA TOFOSA CRÔNICA**, aquela que não é tratada por longo prazo, pode haver **FORMAÇÃO E DEPÓSITO DE CRISTAIS DE URATO MONOSSÓDICO NAS CARTILAGENS, ARTICULAÇÕES, TENDÕES E PARTES MOLES**. A sede clássica (mas não a mais frequente) dos tofos é a **HÉLICE DO PAVILHÃO AURICULAR EXTERNO**. E olha que interessante: nos pacientes que apresentam grande número de tofos, as manifestações articulares parecem ser mais benignas e menos frequentes (os cristais ficam 'presos' nos tecidos granulomatodos e não chegam nas articulações).

QUAIS SÃO OS FATORES GATILHO DA CRISE? ÁLCOOL, TRAUMA, PÓS-OPERATÓRIO... As grandes crises frequentemente **SE INICIAM A NOITE E SÃO EXTREMAMENTE DOLOROSAS**! São **AUTOLIMITADAS**, **RESOLVENDO-SE ESPONTANEAMENTE EM 3-10 DIAS.** A **resolução é completa e NÃO SE OBSERVA SEQUELA**, mas observa-se que MAIS DE 90% DOS PACIENTES TERÃO UMA NOVA CRISE EM 10 ANOS.

QUAL A ARTICULAÇÃO MAIS ACOMETIDA?

Lembra da predileção da gota por locais frios? Então, ela atingirá articulações mais distais, **PRINCIPALMENTE NO PÉ**! Como chamamos esse processo?

- **PODAGRA** (inflamação da primeira **METATARSOFALANGEANA**): é a primeira manifestação clínica da gota 75% a 90% dos casos.

Homem de meia idade, com inflamação no pé → Gota até que se prove o contrário! ***SEMPRE CAI EM PROVA:*** *paciente com história prolongada de hiperuricemia (que é a base da gota) pode ter uma crise gotosa mesmo com o ácido úrico baixo.*

AS CRISES COSTUMAM SER TANTO MAIS TÍPICAS QUANTO MAIS DISTAL FOR SUA LOCALIZAÇÃO.

Depois do grande artelho, a inflamação vai subindo: calcanhar, tornozelos, joelhos... O acometimento de articulações acima da cintura indica gravidade e cronicidade do processo.

Diagnóstico

- É uma monoartrite, né? O que tem que fazer então? **PUNCIONAR A ARTICULAÇÃO**! Por quê? Porque toda monoartrite pode ser artrite séptica e isso mata o paciente.

- Esse diagnóstico só poderá ser confirmado pelo encontro de **CRISTAIS DE URATO MONOSSÓDICO NO INTERIOR DOS LEUCÓCITOS** no líquido sinovial da articulação afetada. A análise deve ser realizada em **microscópio de luz polarizada**, que revela cristais típicos em forma de bastonete ou agulha, com **FORTE BIRREFRINGÊNCIA NEGATIVA.**

- ✓ No líquido sinovial, nota-se ainda um **AUMENTO NA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS**, geralmente na faixa entre 2.000 a 60.000 células/microlitro. Às vezes o líquido sinovial possui **ASPECTO PASTOSO OU "CALCÁRIO"**, o que é explicado pela presença de um grande número de leucócitos asociado a uma grande "carga" de cristais de urato monossódico.
- ✓ **E fica atento!** Se microorganismos forem visualizados na bacterioscopia ou crescerem na cultura do líquido sinovial de um paciente que tem cristais de urato monossódico, o diagnóstico de artrite séptica coexistente está dado.
- ✓ **Detalhe:** os cristais de urato monossódico também podem ser encontrados na artrocentese da primeira metatarsofalangeana ou da articulação do joelho no período entre as crises de artrite, com o paciente assintomático. Com tal medida pode-se confirmar de forma retrospectiva o diagnóstico de gota num indivíduo com história clínica sugestiva.

E A DOSAGEM DO ÁCIDO ÚRICO? NÃO! O paciente pode ter uma crise de gota com ácido úrico normal... O paciente com artrite séptica pode ter o ácido úrico lá em cima... **O DIAGNÓSTICO É FEITO COM PUNÇÃO!**

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES:

- SE NÃO ACHAR OS CRISTAIS: **NÃO PODE EXCLUIR GOTA** → 5% dos casos se enquadram neste grupo (sem cristais).

- SE ACHAR OS CRISTAIS: **NÃO PODE EXCLUIR OUTRA ARTROPATIA ASSOCIADA**, como a piogênica. As duas podem coexistir.

- NÃO PRECISA REPETIR A PUNÇÃO A CADA CRISE, a não ser que se suspeite de outra patologia envolvida.

- ✓ Nos períodos intercríticos espera-se encontrar hiperuricemia importante (o limiar de solubilidade do ácido úrico no sangue gira em torno de 7mg/dl, logo, valores acima disso indicam hiperuricemia e risco de gota diretamente proporcional ao grau de elevação deste marcador). Assim, a dosagem da uricemia deve ser feita no período intercrítico, sendo útil para monitorar a eficácia da terapia hipouricemiante.
- ✓ Outro exame recomendado é a dosagem de ácido úrico na urina de 24h. Pacientes que excretam > 800mg/dia enquanto consomem uma dieta regular têm hiperprodução de ácido úrico (ex: doença linfoproliferativa, etilismo, psoríase) e se encontram sob risco aumentado de urolitíase por cristais de ácido úrico. Nesses indivíduos, as drogas uricosúricas estão contraindicadas. Vale lembrar que o principal mecanismo fisiopatogênico causador de hiperuricemia é a hipoexcreção renal (e não a hiperprodução).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

E SE NÃO CONSEGUIR OU NÃO TIVER COMO PUNCIONAR? O diagnóstico é provável quando: **(1) HIPERURICEMIA** + **(2) QUADRO CLÍNICO CARACTERÍSTICO** + **(3) RESPOSTA SIGNIFICATIVA À ADMINISTRAÇÃO DE COLCHICINA.**

- Os antecedentes de episódios de artrite monoarticular aguda de duração limitada, a presença de tofos, alterações típicas no RX* e a comprovação da hiperuricemia falam bastante a favor de gota crônica. (*)

CRISE AGUDA = apenas **AUMENTO DO TECIDO MOLE.**

GOTA TOFOSA CRÔNICA = **EROSÕES EM SACA-BOCADO**; **EROSÕES COM MARGENS ESCLERÓTICAS** E **BORDAS PROEMINENTES** (**SINAL DE MARTEL**); **PRESERVAÇÃO DO ESPAÇO ARTICULAR**; **AUSÊNCIA DE OSTEOPENIA JUSTARTICULAR**.

ATENÇÃO! Provável questão de prova...

- A **ULTRASSONOGRAFIA** vem ganhando destaque como um exame que permite detectar de forma mais PRECOCE alterações estruturais relacionadas ao depósito de ácido úrico, antes que um quadro de artrite gotosa crônica tenha se instalado e destruído a articulação. O principal indício de gota evidenciado por este método é o **SINAL DO DUPLO CONTORNO** na superfície da cartilagem articular (que representa uma camada de microtofos depositados).

Tratamento

É a parte que mais cai em prova...

CRISE GOTOSA AGUDA

- **AINES** (**primeira linha** – especialmente **INDOMETACINA**)
- **COLCHICINA** (**segunda linha** – por muito tempo foi primeira linha...). Age inibindo os microtúbulos e microfilamentos que permitem a movimentação dos leucócitos nas articulações. É considerada a **DROGA MAIS EFETIVA** para gota, mas a dose terapêutica é muito próxima da tóxica. Gera frequentemente **EFEITOS ADVERSOS, PRINCIPALMENTE GASTROINTESTINAIS** (diarreia, vômitos).
  - ✓ Com os comprimidos de 0,5mg, pode-se fazer 1mg de ataque, seguido de 0,5mg a cada 2 horas até que (1) o quadro melhore; (2) surja diarreia; (3) seja atingida a dose máxima de 6-8mg em 24h. A colchicina IV foi retirada do mercado, devido a um elevado risco de arritmias cardíacas e aplasia de medula. A principal contraindicação é a presença de DRC avançada (em diálise). Para os não dialíticos, a dose deve ser reduzida.
- **GLICORTICOIDES SISTÊMICOS**
  - ✓ São usados quando o paciente apresenta contraindicação ao AINE e à colchicina (ex: DRC), ou então quando a gota é poliarticular (neste caso o efeito anti-inflamatório é maior que o dos AINE). Pode-se utilizar prednisona oral 30-50mg/dia, ou equivalente.
- **CORTICOIDES INTRA-ARTICULARES** (terceira linha)
  - ✓ Também podem ser usados via intra-articular, especialmente quando uma grande articulação se encontra predominantemente acometida (ex: triancinolona 20-40mg).
- **ACTH INTRA-MUSCULAR** (quarta linha – principalmente se gota poliarticular. Não tem sido mais usado!).
  - ✓ Muito raramente será necessário corticoides intra-articulares ou ACTH intra-muscular. Isso é só pra saber que existe... Olha como vem em prova: "Quais fazem parte do tratamento de gota, exceto: (a) AINE; (b) Colchicina; (c) Corticoide intra-articular; (d) ACTH; (e) AAS e alopurinol*.

ATENÇÃO! Estudos recentes têm mostrado benefício do **ANAKINRA** (bloqueador do receptor de IL-1-beta) no tratamento abortivo refratário.

Ei... Por que mesmo que eu NÃO DEVO BAIXAR O ÁCIDO ÚRICO nas crises? Alterações bruscas dos níveis de ácido úrico sérico e, consequentemente, dos níveis de ácido úrico sinoviais (tanto para mais ou para menos), podem agravar a artrite! Como? É justamente esse o ponto clássico dos concursos... De forma resumida: "quando eu quebro um 1 'cristalzão', eu gero 1000 'cristaizinhos'". E aí? Paciente tá em crise... **Vai diminuir ácido úrico? Não! O TRATAMENTO DA HIPERURICEMIA SÓ DEVE SER INSTITUÍDO APÓS O CONTROLE ADEQUADO DA ARTRITE AGUDA E APÓS A INTRODUÇÃO DE DOSES PROFILÁTICAS DE COLCHICINA**!

(*) AAS E ALOPURINOL NÃO DEVEM SER USADOS NA CRISE! O AAS pode variar abruptamente os níveis de ácido úrico e precipitar uma crise. Em altas doses (anti-inflamatórias), aumenta a excreção; em baixas doses (anti-plaquetárias), gera retenção. O alopurinol, por baixar os níveis de ácido úrico, NÃO PODE SER USADO NA CRISE!

> O AAS é contraindicado no tratamento abortivo da artrite gotosa, por modificar os níveis séricos de ácido úrico de forma abrupta. Em doses anti-inflamatórias (> 500mg/dia) exerce efeito uricosúrico, podendo, paradoxalmente, agravar ou prolongar a crise.

PROFILAXIA DAS CRISES

É feita com a administração profilática de **COLCHICINA.** Por quanto tempo? Depende do serviço... Geralmente **POR 6 MESES** ou **ATÉ DESAPARECIMENTO DE TOFOS GOTOSOS**. Ou seja, enquanto tiver tofo, vai usar pra vida inteira!

Com isso, eu diminuo os leucócitos e assim posso baixar o ácido úrico do paciente. Então, o que eu devo saber aqui? É necessário que o paciente utilize colchicina por um tempo (não existe um protocolo, depende do serviço) para depois começar a reduzir o ácido úrico. Enquanto isso, vá orientando quanto aos fatores secundários, como reduzir o álcool, emagrecer, fazer dieta, atividade física, trocar hidroclorotiazida (diurético) e outros.

> O efeito benéfico da colchicina é inibir a organização dos microtúbulos dentro das células, dificultando o processo de diapedese dos leucócitos, que assim não conseguem atravessar a barreia hematosinovial e penetrar no interior da articulação, evitando a recidiva da artrite.

Observação: Dentre os fatores secundários, o que mais influencia é o diurético. Se for **HIDROCLOROTIAZIDA** tem que trocar.

REDUÇÃO DA URICEMIA (PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES DA GOTA CRÔNICA) OBJETIVA ÁCIDO ÚRICO ABAIXO DE 5-6MG/DL

- ✓ Após o primeiro episódio de artrite gotosa, pode-se tentar uma abordagem baseada apenas em mudanças comportamentais, como (1) perda ponderal; (2) dieta pobre em purinas; (3) restrição à ingesta de álcool; (4) aumento na ingesta hídrica; (5) suspender diuréticos.
- ✓ O tratamento com drogas hipouricemiantes é considerado custo-eficaz somente quando: (1) já ocorreram 2 ou + episódios de artrite; (2) os níveis séricos de ácido úrico estão muito elevados (> 9mg/dl), independentemente dos sintomas; (3) há história de urolitiase por cálculos de ácido úrico, mesmo após um único episódio; (4) há artrite crônica e/ou tofos em tecidos moles periarticulares; (5) falha das medidas conservadoras.

Existem duas formas de reduzir o ácido úrico: (1) **redução da síntese** ou (2) **aumento da eliminação**. No caso da redução da síntese, a droga de escolha é o **ALOPURINOL** (inibe a xantino oxidase). Já para aumentar a eliminação do ácido úrico eu utilizo os **URICOSÚRICOS** (exemplos: **probenecida e a narcaricina**).

Vamos recapitular tudo o que está acontecendo para podermos fixar bem. Retirei o indivíduo da crise, a colchicina entra de 12/12h. Beleza...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Depois que eu acalmei os leucócitos, eu tenho que baixar a uricemia → **a colchicina continua, mas FICA ASSOCIADA AO ALOPURINOL OU A NARCARICINA.** A **COLCHICINA SÓ SAI DO TRATAMENTO DEPOIS DE 6 MESES DO ÁCIDO ÚRICO NORMAL E ESTABILIZADO**.

Agora, o que você acha que faz mais mal para o rim? Reduzir a síntese ou aumentar a eliminação? Se eu aumento a eliminação, eu ofereço mais ácido úrico para o rim, logo **URICOSÚRICO PROVOCA DANOS NO RIM.** Por isso, não farei esse medicamento pra indivíduos idosos (> 60 anos), pacientes com nefrolitíase ou pacientes com qualquer comprometimento renal. Então, **NÃO PODE URICOSÚRICOS = IDOSOS, NEFROLITÍASE, NEFROPATAS.**

Na prática, vamos sempre lembrar que os medicamentos como alopurinol e uricosúricos **podem ser tranquilamente associados** para obter melhores efeitos, tudo depende do perfil do paciente.

Entende aí...

- A DROGA HIPOURICEMIANTE MAIS EMPREGADA NA PRÁTICA É O ALOPURINOL, um inibidor da enzima xantina-oxidase, a grande responsável pela síntese endógena de ácido úrico. A estratégia de inibir a síntese de ácido úrico é útil tanto para os pacientes que têm hipoexcreção urinária (90% dos casos) quanto para aqueles que têm hiperprodução endógena (10%).

- A dose inicial é 100mg/dia pela manhã, podendo ser titulada, conforme a necessidade, até 800mg/dia, visando manter os níveis séricos de ácido úrico < 6mg/dl. Na presença de DRC a dose deve ser ajustada de acordo com o clearance de creatinina. Para pacientes com DRC avançada, com ClCr de 10ml/min, por exemplo, em geral basta um único comprimido de 100mg/dia.

- O **risco de efeitos colaterais** é maior em (1) usuários de diuréticos tiazídicos; (2) pacientes com história de alergia à penicilina e à ampicilina; (3) asiáticos portadores do HLA-B58:07.

- Os **paraefeitos** potencialmente mais graves são: necrólise epidérmica tóxica, vasculite sistêmica farmacoinduzida, hepatite granulomatosa, NIA e aplasia de MO.

- **Na impossibilidade de se utilizar alopurinol** (por toxicidade grave ou contraindicação), a droga alternativa é o **FEBUXOSTAT,** que também é um inibidor da xantina-oxidase, só que pertencente a uma classe química diferente, não possuindo, portanto, o mesmo perfil de efeitos adversos. A dose não precisa de ajuste na DRC leve a moderada.

E os agentes uricosúricos?

- Por razões óbvias (aumento no risco de urolitíase por ácido úrico), os agentes uricosúricos são contraindicados em pacientes com excreção urinária de ácido úrico aumentada na urina 24h (> 800mg/dia).

- A **PROBENECIDA** é a droga uricosúrica mais estudada, podendo ser utilizada em pacientes que apresentam boa função renal e que comprovadamente excretam < 600mg/dia de ácido úrico na urina. Ao se optar por esta estratégia, é fundamental que o paciente mantenha boa ingesta hídrica, ingerindo no mínimo 1,5L de água por dia, a fim de manter uma urina diluída e evitar a formação de cálculos de ácido úrico. A dose inicial é de 250mg de 12/12h, podendo ser titulada até um total de 3g/dia, visando manter os níveis séricos de ácido úrico < 6mg/dl.

- A probenecida é ineficaz em pacientes com creatinina plasmática > 2mg/dl. **NA DRC, O ÚNICO URICOSÚRICO EFICAZ É A BENZBROMARONA**. Outra opção é utilizar o alopurinol em vez de um uricosúrico. O **LESINURAD** é um novo agente uricosúrico que mostrou benefício (na dose de 200mg/dia) quando associado ao alopurinol.

MUITO IMPORTANTE!

- Por fim, algumas drogas não diretamente voltadas para o tratamento da gota exercem efeito uricosúrico discreto, podendo ser adjuvantes no tratamento da hiperuricemia. Essas drogas servem para tratar comorbidades associadas, e podem ser preferencialmente escolhidas no portador de ambas as doenças, devido ao seu duplo efeito benéfico. **OS PRINCIPAIS EXEMPLOS SÃO: LOSARTANA E ANLODIPINO (ANTI-HIPERTENSIVOS) E FENOFIBRATO (HIPOLIPEMIANTE).**

E A HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA? TRATO OU NÃO TRATO?

Vamos esclarecer agora uma dúvida muito frequente: chega um paciente no seu consultório que tem um histórico familiar de gota (pai, tio, avô); ele chega preocupado dizendo que sempre teve seu ácido úrico no limite durante a adolescência, mas que agora estava com uma hiperuricemia. Para esse paciente, eu faço ou não droga?

Vamos para a estatística: **95% dos pacientes não fazem gota! Logo, estatisticamente, você não precisa tratar**. Mas se o paciente apresentar algo a mais eu trato. O que seria esse algo a mais? São **três situações** clássicas:

(1) PREVENÇÃO DA SÍNDROME DE LISE TUMORAL: **APÓS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS**, principalmente. As neoplasias hematológicas (linfoma, leucemia) são fáceis de eliminar, mas também são fáceis de voltar... Por isso que acontecem **VÁRIOS CICLOS DE QUIMIOTERAPIA** nos pacientes acometidos. Isso provoca uma variação muito grande no ácido úrico pela morte celular elevada do tratamento (pode variar de 5 até 15 o valor do ácido úrico). Dessa forma, ocorre precipitação de ácido úrico que pode obstruir os canalículos renais e provocar insuficiência renal aguda oligúrica com o aumento considerável do potássio. **Como eu posso prevenir essa síndrome?** Primeiro, HIPERHIDRATAR O PACIENTE; depois utilizo ALOPURINOL e, por fim, dou BICARBONATO PARA ALCALINIZAR A URINA (evitando formação de cálculos).

(2) PACIENTE COM URICEMIA MUITO ELEVADA: **> 10** em mulheres e **13** nos homens. Isso é quase o dobro do valor normal...

(3) EXCREÇÃO DE ÁCIDO ÚRICO MUITO ELEVADO: > 1100 mg/24h de ácido úrico.

3. OUTRAS ARTROPATIAS MEDIADAS POR CRISTAIS

DOENÇA POR DEPOSIÇÃO DE PIROFOSFATO DE CÁLCIO (PSEUDOGOTA)

Etiopatogênese

- Extremamente comum na população **IDOSA.** A causa costuma ser **DESCONHECIDA** e o quadro tende a ser assintomático. Quando aparece em pacientes mais jovens (< 50 anos), em geral existe uma causa identificável (uma doença de base) e o quadro costuma ser sintomático com **ATAQUES RECORRENTES DE ARTRITE AGUDA** que, pelas suas semelhanças clínicas e diferenças bioquímicas com a gota, é classicamente conhecido como **PSEUDOGOTA.**

  - ✓ Dentre as alterações já identificadas nas cartilagens articulares desses acientes, sobressai a **DIMINUIÇÃO NA ATIVIDADE DE PIROFOSFATASES ENDÓGENAS** (enzimas que degradam pirofosfato), bem como um **AUMENTO NA SÍNTESE DE PIROFOSFATO INORGÂNICO.**

- As doenças de base mais comumente encontradas em portadores de CPPD (sigla em inglês) "secundária" seguem abaixo. Tais condições sempre devem ser investigadas no paciente que apresenta CPPD/pseudogota com idade < 50 anos.

Questão de prova...

Condições Associadas à Pseudogota

- ✓ Hiperparatireoidismo primário
- ✓ Hemocromatose
- ✓ Hipofosfatasia
- ✓ Hipomagnesemia
- ✓ Artrite gotosa crônica
- ✓ Pós-meniscectomia
- ✓ Síndrome de Gilteman
- ✓ Displasias epifisárias

(*) Destaque para a **HEMOCROMATOSE!**

Resumindo... Parece gota, mas o que ocorre é o acúmulo de **PIROFOSFATO DE CÁLCIO** e não de URATO!

Manifestações Clínicas

- Apesar de classicamente associarmos a CCPD com as crises de pseudogota (artrite aguda), essa doença pode se manifestar de diferentes formas. Na maioria das vezes o quadro é completamente assintomático, mas, além de artrite aguda, pode haver artrite subaguda, crônica ou episódios de agudização sobrepostos a uma outra artropatia crônica de base.

- Tanto nas formas esporádicas quanto nas formas familiares da doença (mas principalmente nestas últimas) também já foram identificadas **MUTAÇÕES NO GENE ANKH**, que codifica o canal transmembrana encarregado pelo transporte de pirofosfato entre os meios intra e extracelular. Tais mutações facilitam o "vazamento" de pirofosfato para fora da célula, gerando sinovite.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- Assim, o quadro clássico da pseudogota é uma **MONOARTRITE AGUDA DE JOELHO**. Logo, uma **ARTROCENTESE DIAGNÓSTICA** é mandatória nessa situação. A contagem de leucócitos no líquido sinovial da pseudogota costuma estar muito aumentada, **PODENDO ATINGIR 100.000 CÉLULAS/MICROLITRO.** A célula predominante é o NEUTRÓFILO.

Atenção...

PISTA CLÁSSICA PARA O DIAGNÓSTICO = CONDROCALCINOSE!

- ✓ Algumas pistas sugerem fortemente o diagnóstico de CPPD em detrimento de outras artropatias (ex: OA). A principal delas é o padrão de envolvimento articular, pois somente na CPPD articulações como metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, ombros e tornozelos costumam ser afetadas de maneira precoce.
- ✓ Outra pista essencial é a demonstração de CONDROCALCINOSE, que pode ser feita por meio de radiografia ou USG articular. Trata-se de um termo que se refere à existência de depósitos linearese ou puntiformes de calcificações no interior de meniscos fibrocartilaginosos ou da cartilagem hialina articular.
- ✓ A confirmação definitiva do diagnóstico de CPPD requer a demonstração dee cristais de pirofosfato de cálcio no líquido ou biópsia sinovial. Esses cristais são de formato romboide, retangular ou em "bastão", e apresentam fraca birrefringência positiva (ou não possuem birrefringência) na microscopia de luz polarizada.

(*) FRACA BIRREFRINGÊNCIA POSITIVA (é o inverso de gota).

Na foto ao lado vemos o processo de **CONDROCALCINOSE** (linhas brancas entre os ossos → era pra estar preto). **FIQUE ATENTO!** Os dois fatores desencadeantes da crise de artrite são: (1) **TRAUMA LOCAL** e (2) qualquer situação que cause **HIPOCALCEMIA AGUDA**, como em **PACIENTES CRÍTICOS e PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIAS DE TIREOIDE E PARATIREOIDE.**

Na ausência de indicação clínica para a realização de artrocentese ou biópsia sinovial (ex: paciente assintomático), o encontro de condrocalcinose em métodos de imagem permite um diagnóstico presuntivo de CPPD.

Portadores de DRC podem ter condrocalcinose por cálculos de oxalato de cálcio. Logo, especificamente nestes pacientes, a mera presença de condrocalcinose não permite um diagnóstico presuntivo imediato de CPPD.

Tratamento

- **REPOUSO ARTICULAR, ARTROCENTESE DE ALÍVIO E AINE VO OU GLICOCORTICOIDE INTRA-ARTICULAR**. Pacientes com ataques muito frequentes podem se beneficiar do uso profilático de colchicina.
- Surtos de pseudogota poliarticular (menos comum) podem ser mais bem controlados com glicocorticoide sistêmico ou anakinra.
- Diferentemente do que acontece na gota, onde o tratamento hipouricemiante crônico consegue promover a dissolução dos tofos gotosos depositados nos tecidos, **NA CPPD NÃO HÁ MEIOS DE SE REMOVER OS CRISTAIS DE PIROFOSFATO DE CÁLCIO JÁ DEPOSITADOS.**
- Para aqueles que desenvolveram sequelas irreversíveis em grandes articulações, a única opção possível pode ser a artroplastia.

DOENÇA POR DEPOSIÇÃO DE APATITA

Etiopatogênese

- Apatita é a denominação de uma família de minerais compostos por sais de fósforo e cálcio em combinações variáveis com outros elementos químicos. **A apatita é o principal constituinte fisiológico da matriz mineralizada dos ossos e dentes**.
- Cristais de apatita (especialmente fosfato de cálcio básico) podem aparecer de forma patológica em várias regiões do corpo, principalmente em locais de trauma tecidual ("calcificação distrófica"), em estados de hiperparatireoidismo ou hipercalcemia crônica ("calcificação metastática"), bem como de maneira idiopática.

Condições Associadas à Deposição de Cristais de Apatita

- ✓ Envelhecimento
- ✓ Osteoartrite
- ✓ Síndrome de Milwaukee (efusão hemorrágica do ombro)
- ✓ Artopatias destrutivas
- ✓ Tendinites, bursites
- ✓ Calcinose tumoral
- ✓ Hiperparatireoidismo
- ✓ Síndrome leite-álcali
- ✓ DRC em diálise prolongada
- ✓ Colagenoses (LES, esclerose sistêmica, dermatomiosite)
- ✓ Calcificações heterotópicas após catástrofes neurológicas (ex: pós-AVC)
- ✓ Fibrodisplasia ossificante progressiva

ATENÇÃO PARA O OMBRO DE MILWAUKEE!

- Análise do líquido sinovial evidencia **GRANDE QUANTIDADE de cristais de apatita.**
- Condição típica de indivíduos **IDOSOS**, caracterizada por uma **ARTRITE CRÔNICA DEFORMANTE DO OMBRO**, que mais raramente pode afetar quadril, joelhos e dedos.
- O estudo anatomopatológico revela **DESTRUIÇÃO DA CARTILAGEM ARTICULAR** e demais estruturas de suporte (sendo o líquido sinovial muitas vezes hemorrágico), o que causa grave instabilidade e deformidade articular.
- O quadro costuma evoluir de maneira **INSIDIOSA** e **COM NECESSIDADE DE ARTROPLASTIA TOTAL CIRÚRGICA.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Manifestações Clínicas

- A **MAIORIA É ASSINTOMÁTICA**, mas alguns podem apresentar episódios de **BURSITE, TENDINITE** ou mesmo **ARTRITE AGUDA E TRANSITÓRIA.** Raros pacientes (como na síndrome de Milwaukee) desenvolvem artropatia crônica destrutiva.

Diagnóstico

- Sugerido por RX que evidencia **CALCIFICAÇÕES INTRA E/OU PERIARTICULARES** (com aspecto bem diferente da condrocalcinose tipicamente linear vista na CPPD), podendo ou não ser acompanhado de deformidade articular.
- A confirmação definitiva querer **MICROSCOPIA ELETRÔNICA** (em vez de microscopia com luz polarizada), que revela **CRISTAIS DE FOSFATO DE CÁLCIO BÁSICO EM AGREGADOS INTRACELULARES EM FORMATO DE AGULHA** (isso mesmo - esse tipo de cristal possui a peculiaridade de ser muito pequeno, estando geralmente localizado apenas no intracelular).

Tratamento

- **Repouso + punções de alívio + AINE VO ou glicocorticoide IA.**
- Pacientes com calcinose tecidual mais difusa podem se beneficiar de gamaglobulina intravenosa, rituximabe, antagonistas de canais de cálcio e bifosfonados.
- No portador de DRC o tratamento da hiperfosfatemia com quelantes intestinais de fosfato (ex: sevelamer) pode promover a reabsorção dos depósitos teciduais de fosfato de cálcio básico.

DOENÇA POR DEPOSIÇÃO DE OXALATO DE CÁLCIO

Etiopatogênese

- A doença depende de uma alteração metabólica chamada de **OXALOSE**, ou seja, um acúmulo de oxalato no organismo. Isso pode ocorrer de forma primária ou secundária.
  - ✓ A **forma primária** é uma doença hereditária **RARÍSSIMA.**
  - ✓ A **forma secundária** representa o tipo mais comum, sendo sua principal etiologia a **DOENÇA RENAL CRÔNICA AVANÇADA**. Nesta condição, os cristais de oxalato de cálcio também se depositam em múltiplos órgãos e tecidos, como vasos sanguíneos, vísceras, ossos e cartilagens articulares. Trata-se de uma causa frequente de artrite nos portadores de DRC, particularmente aqueles que se encontram em programa de diálise há muitos anos.

Um fator de risco importante é a reposição exagerada e/ou prolongada de VITAMINA C em renais crônicos, uma substância endogenamente metabolizada em oxalato, que acaba se acumulando na DRC. A diálise é pouco eficiente em remover oxalato do corpo. Isso pode gerar oxalotose secundária sintomática.

Manifestações Clínicas

- As formas de apresentação clínica são muito parecidas com as das demais artropatias mediadas por cristais que já vimos. Há depósitos de cristais de oxalato de cálcio nas cartilagens articulares e membranas sinoviais, que eventualmente se desprendem para o líquido sinovial, onde são fagocitados desencadeando inflamação. Pode ser aguda, subaguda ou crônica. As articulações + comumente acometidas são os dedos, punhos, cotovelos, pés, tornozelos e joelhos.
- Como já visto, os métodos de imagem podem mostrar **CONDROCALCINOSE**, com aspecto idêntico ao da CPPD. Calcificações distróficas em tecidos moles periarticulares também podem ser vistas - sendo tal aspecto idêntico ao da doença por deposição de apatita.

Diagnóstico:

- A confirmação definitiva do diagnóstico é feita pela demonstração dos cristais de oxalato de cálcio. Tal qual acontece na urolitíase por oxalato de cálcio, trata-se de cristais com **FORMATO TIPICAMENTE BIPIRAMIDAL, APRESENTANDO FORTE BIRREFRINGÊNCIA NA MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA**. Veja que condrocalcinose não é patognomônico de pseudogota! Atenção para esse formato **BIPIRAMIDAL** dos cristais!

Tratamento

- Abortivo: AINE, colchicina ou glicocorticoide VO/IA.
- Se DRC: evitar AINE e colchicina
- A intensificação das sessões de diálise podem acelerar a melhora do quadro.
- Na oxalose primária o tratamento é o transplante hepático.

4. FIBROMIALGIA

Introdução

- Definida como uma síndrome de dor musculoesquelética generalizada e crônica de natureza "funcional", ou seja, não associada a uma alteração tecidual identificável.
- Evidências recentes sugerem que a fibromialgia é uma entidade extremamente comum, afetando 2-5% da população geral, com predomínio em mulheres.
- Fatores culturais e socioeconômicos parecem não modificar a prevalência da doença nas diferentes populações.

Manifestações Clínicas

- **DOR GENERALIZADA** que, formalmente, deve estar presente há **PELO MENOS 3 MESES** para que o diagnóstico possa ser dado. Outra característica importante é a **HIPERSENSIBILIDADE TÁTIL** na região dos tender points, que representam pontos de inserção musculotendínea em proeminências ósseas. **Existem fatores localizados que podem desencadear a crise generalizada:** artrite, bursite, tendinite, doenças inflamatórias, doença degenerativas, etc.
  - ✓ Compreender este último conceito é imprescindível: a fibromialgia pode ser uma comorbidade secundária a uma doença orgânica identificável, isto é, apesar de representar um transtorno "funcional" em si, ela não é um diagnóstico de exclusão que só aparece em pacientes que não possuem nenhuma doença orgânica! **Estima-se que 20% ou mais dos portadores de doenças reumatológicas, psiquiátricas, infecciosas, metabólicas e/ou degenerativas preencham critérios para um diagnóstico concomitante de fibromialgia.**
  - ✓ **Os métodos de imagem e exames laboratoriais são NORMAIS na fibromialgia**, na ausência de uma doença associada que justifique alterações em tais exames.

Suponha que um paciente possua uma doença orgânica identificável que cause dor musculoesquelética generalizada e crônica, simulando a fibromialgia. Pelo que acabamos de explicar, tal condição "periférica" pode desencadear (por mecanismos pouco compreendidos) um fenômeno de alteração no processamento central das sensações somáticas, que passam a ser percebidas como dor, ou seja, pode causar fibromialgia... Como saber se isso de fato está acontecendo ou se a dor que o paciente refere é única e exclusivamente explicada pela doença "periférica" ainda vigente? A resposta formal é: avaliando se o doente preenche critérios para o diagnóstico de fibromialgia! Contudo, o "jeitão" dessa doença em tal cenário seria o seguinte: a dor começa a ultrapassar as barreiras físicas e temporais daquilo que seria razoavelmente esperado frente à doença orgânica presente. Além disso, o paciente começa a ter a típica hipersensibilidade tátil nos tender points, e os distúrbios neuropsicológicos característicos se tornam mais importantes.

  - ✓ Além da dor, **o portador de fibromialgia se queixa com grande frequência de fadiga, alterações de sono, disfunção cognitiva, ansiedade e depressão**. O diagnóstico formal de um distúrbio psiquiátrico pode ser realizado em até 80% dos portadores de fibromialgia, sendo o mais comum a **DEPRESSÃO.** Logo, apesar do diagnóstico de depressão não ser "obrigatório", acaba sendo "mandatório" rastrear o paciente para essa condição.
  - ✓ As alterações do sono podem ser variadas, mas o elemento básico comum a todas elas é a **QUALIDADE PÉSSIMA**, justificando o chamado "sono não restaurador".

Exames Laboratoriais

- Uma **ROTINA MÍNIMA** deve ser solicitada para excluir causas orgânicas para os sintomas. O restante vai de acordo com a suspeita ou necessidade.

Diagnóstico

Exames Complementares de Rotina na Suspeita de Fibromialgia

- Hemograma | VHS/PCR | TSH

Exames de Rastreio Adicional Conforme Suspeita Clínica

FAN, Fator reumatoide, anti-CCP| Outros autoanticorpos (ex: anti-RO, anti-LA) | Bioquímica completa | CPK | Sorologias (hepatives virais, HIV, doença de Lyme)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

De acordo com a AAPT, para receber o diagnóstico de fibromialgia, um indivíduo precisa preencher os 3 quesitos a seguir:

(1) DOR EM 6 OU MAIS DE 9 REGIÕES DEFINIDAS

(2) FADIGA E/OU DISTÚRBIOS DO SONO MODERADOS-GRAVES;

(3) PRESENÇA DOS QUESITOS 1 E 2 POR PELO MENOS 3 MESES

Perceba...

De acordo com esses critérios: **(1) NÃO É PRECISO MAIS FAZER A CONTAGEM DE TENDER POINTS NO EXAME FÍSICO**; **(2) A PRESENÇA DE QUALQUER DOENÇA ORGÂNICA DOLOROSA DE BASE NÃO AFASTA O DIAGNÓSTICO DE FIBROMIALGIA**, mas o paciente deve ser cuidadosamente avaliado para que seja definido o quanto dos sintomas pode ser atribuído a esta doença (respondendo apenas ao tratamento voltado para ela) e o quanto pode ser atribuído à existência de fibromialgia, isto é, um distúrbio no processamento central da dor que requer tratamento com medidas diferenciadas.

Tratamento

- **EXERCÍCIOS FÍSICOS:** iniciar com aeróbicos leves e introduzir aos poucos exercícios resistidos de força. Tai Chi Chuan e yoga (exercícios que conjugam movimento e concentração), bem como acunputura (apesar de controversa na literatura) são opções.
- **TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTAL:** pode ajudar a melhorar distúrbios do sono e reduzir comportamentos relacionados à manutenção de um ciclo vicioso de perpetuação da doença.

E o tratamento farmacológico?

- Como a fibromialgia pode estar associada a condições inflamatórias de base, **O TRATAMENTO DESTAS DEVE SER FEITO DE ACORDO COM RECOMENDAÇÕES ESPECÍFICAS DIRECIONADAS PARA A RESPECTIVA ENTIDADE**. **Assim, a dor de um paciente com fibromialgia pode ser EM PARTE controlada com AINE ou glicocorticoide**, mas é importante deixar claro que este efeito se relaciona ao controle de outra doença, e não da fibromialgia, porque **AINE E GLICOCORTICOIDES, POR SI MESMOS, NÃO SÃO EFICAZES NO CONTROLE DA DOR RELACIONADA À FIBROMIALGIA.**

- ATÉ O MOMENTO, AS ÚNICAS DROGAS QUE SE MOSTRARAM EFICAZES NO TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA EM SI SÃO OS QUE ATUAM NO SNC MODULANDO AS VIAS ASCENDENTES OU DESCENDENTES RELACIONADAS À TRANSMISSÃO E PROCESSAMENTO DO ESTÍMULO NOCICEPTIVO.

E OS OPIOIDES?

- É importante ressaltar que o uso deles (especialmente os de alta potência) deve ser **DESENCORAJADO**, apesar de serem eventualmente necessários (na menor dose e pelo menor tempo possível) para tratar comorbidades dolorosas associadas.
- **NÃO SÃO EFICAZES PARA O TRATAMENTO** da fibromialgia em si e pode **PIORAR A QUALIDADE DE VIDA** do paciente, em função dos seus efeitos adversos.
- **Exceção a esta regra é vista com o TRAMADOL**, opioide de potência moderada que possui a propriedade adicional de inibir discretamente a recaptação de serotonina e noradrenalina ao nível do SNC. Alguns estudos mostram eficácia do tramadol no controle da dor relacionada à fibromialgia.

Seguem as medicações que possuem eficácia comprovada no controle sintomático da doença:

Drogas com Eficácia Comprovada na Fibromialgia

Relaxante muscular: CICLOBENZAPRINA

Antidepressivos: AMITRIPTILINA, DULOXETINA, MILNACIPRAN

Anticonvulsivantes: PREGABALINA

Opioides: TRAMADOL

PREFERIR SEMPRE QUE POSSÍVEL A MONOTERAPIA!

- ✓ **Se queixa principal é sono/insônia:** preferir **CICLOBENZAPRINA, OU AMITRIPTILINA/PREGABALINA**
- ✓ **Se queixa principal é dor/dadiga/ansiedade/depressão:** preferir **DULOXETINA OU MILNACIPRAN**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS

Introdução

Centenas de genes estão envolvidos nos mecanismos imunes, tanto na imunidade inata, quanto na adaptativa e no sistema de controle. Quando um ou mais desses genes se encontram defeituosos (considerando que sua ação é não redundante, isto é, não há outros genes que possam substituí-los), temos o que se chama de **IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA.** Dito de outro modo, trata-se de doenças genéticas de transmissão mendeliana clássica.

- Já foram descritas mais de 350 formas de imunodeficiência primária diferentes, com mutações definidas em mais de 300 genes. A prevalência global gira em torno de **5-10 casos por 100.000 pessoas**, mas isso é extremamente subdiagnosticado.
- Para fins de simplificação, as imunodeficiências primárias podem ser divididas de acordo com **(1)** o subsistema da imunidade predominantemente afetado (inata, adaptativa ou controle) e **(2)** o mecanismo do defeito (quando for possível determina-lo). Algumas outras doenças, entretanto, são classificadas de forma arbitrária, por apresentarem sobreposição dos mecanismos.

ATENÇÃO!

- ✓ Mais um ponto: desequilíbrios associados no sistema de controle da resposta imune fazem com que as imunodeficiências primárias comumente se apresentem com manifestações de autoimunidade, alergia e/ou tendência ao surgimento de neoplasias. Assim, cuidado para não ser enganado: **uma imunodeficiência pode cursar com infecções recorrentes, fenômenos autoimunes, alergias e/ou aumento no risco de câncer** (principalmente, mas não exclusivamente, **neoplasias linfoproliferativas**, como os linfomas).

Diagnóstico

- A grande pista clínica é a história de **INFECÇÕES RECORRENTES OU ANORMALMENTE GRAVES**. Lembre-se que em muitos casos **COEXISTEM MANIFESTAÇÕES ALÉRGICAS OU AUTOIMUNES**, o que deve reforçar (e não afastar) essa hipótese diagnóstica. E como se trata de doenças genéticas de transmissão mendeliana clássica, é importante esclarecer o máximo possível a história familiar, incluindo várias gerações de ascendentes.

TESTE	TIPO DE INFORMAÇÃO	IMUNODEFICIÊNCIAS AVALIADAS
HEMOGRAMA + ESFREGAÇO	Contagem de neutrófilos	Neutropenia congênita grave Deficiência de adesão leucocitária
	Contagem de linfócitos	Deficiência de células T
	Eosinofilia	Sd. Wiskott-Aldrich Sd. Hiper-IgE
	Corpúsculos de Howell-Jolly	Asplenia
RX DE TÓRAX	Ausência de timo	Imunodeficiência combinada severa Sd. de DiGeorge
	Bronquiectasia, proteinose alveolar	Deficiência de ADA
RX DE OSSO	Metáfises (displasia e esclerose)	Hipoplasia cartilagem-cabelo
USG ABDOME	Tamanho do baço	Asplenia
COMPLEMENTO (CH50, AP50)	CH50 = atividade hemolítica total (via clássica); AP50 = atividade específica da via alternativa.	Deficiência de complemento
IMUNOGLOBULINAS	IgG, IgA e IgM	Deficiência de células B
	IgE	Deficiência de células T Sd. de Wiskott-Aldrich, Sd. hiper-IgE
Fenotipagem de linfócitos	Contagem diferencial de linfócitos T e B	Deficiência de células T Agamaglobulinemia (ausência de céls B)
Ensaio de fluorescência da diidrorodamina (DHR) e ensaio de nitroblue tetrazolium (NBT)	Mede capacidade de produzir espécies reativas de oxigênio por polimorfonucleares	Doenças granulomatosas crônicas

- Cumprida esta etapa inicial, que estreita o rol de possibilidades etiológicas, exames adicionais mais específicos poderão ser solicitados de acordo com as principais suspeitas diagnósticas. Atualmente, a preferência será por **TESTES GENÉTICOS** capazes de confirmar diretamente a existência de determinada imunodeficiência primária.

DEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA IMUNE INATO

- Trata-se de um grupo raro de imunodeficiências primárias, que representa apenas cerca de 10% dos casos.

Neutropenia Congênita Grave

- Conjunto de condições genéticas diferentes que têm em comum o fato de cursarem com neutropenia grave (< 500) desde o nascimento. Pode ocorrer de forma cíclica (a cada 3 semanas) ou imprevisivelmente intermitente. Ocorrem infecções bacterianas recorrentes com evolução frequente para sepse. **A AUSÊNCIA DE PÚS É O MARCO CLÍNICO DISTINTIVO**. Também podem ocorrer infecções fúngicas invasivas. Diagnóstico por biópsia de medula óssea. O tratamento consiste no uso de **SMZ-TMP PROFILÁTICO** e administração subcutânea de **G-CSF (FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS).**

- ✓ **ATENÇÃO!** Cerca de metade dos casos de neutropenia congênita grave se associa a **mutações no gene da ELASTASE-2 (ELANE). RARAMENTE** estes indivíduos podem apresentar certos tipos de mutação no gene ELANE que **(1)** promovem resistência ao G-CSF, sendo necessário realizar um transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, que nesta situação acaba sendo um tratamento curativo; **(2)** aumentam a chance de leucemia mieloide aguda (LMA) em resposta ao G-CSF (por associação com mutações do tipo 'ganho de função' no gene de receptor de G-CSF).

Asplenia

- Condição raríssima que pode aparecer no contexto de síndromes genéticas complexas (ex: **síndrome de Ivemark***) ou de maneira isolada, como uma doença autossômica dominante. O baço é essencial para filtrar microorganismos que eventualmente alcançam o sangue, em particular as bactérias encapsuladas. O **quadro clínico** é de **SEPSES FULMINANTES RECORRENTES**, tipicamente nos primeiros anos de vida, mas há casos documentados em que as manifestações se iniciam somente na idade adulta. O **diagnóstico** é confirmado pela **USG DE ABDOME**, que confirma a **AUSÊNCIA DE BAÇO**, associado ao esfregaço periférico que encontra os **CORPÚSCULOS DE HOWELL-JOLLY** (indício que não existe tecido esplênico ectópico). A **conduta** consiste em **VACINAÇÃO COMPLETA** (incluindo pneumococo) e **ANTIBIOTICOPROFILAXIA CONTÍNUA**, de preferência com **PENICILINA V ORAL 2X/DIA.**

(*) Síndrome de Ivemark: asplenia ou hipoplasia esplênica + cardiopatia congênia cianótica + outras malformações variáveis de órgãos abdominais.

Deficiência de Adesão Leucocitária

- É semelhante a neutropenia congênita grave (infecções bacterianas e fúngicas recorrentes, **SEM FORMAÇÃO DE PUS**), porém, a **CONTAGEM DE NEUTRÓFILOS ESTÁ AUMENTADA** e é comum, inclusive, a existência de **HIPERLEUCOCITOSE** às custas de neutrófilos. Além disso, o paciente costuma apresentar **DEFEITO NA CICATRIZAÇÃO E DEMORA NA QUEDA DO COTO UMBILICAL**. Em alguns casos há **SANGRAMENTO** por disfunção da hemostasia primária. O diagnóstico pode ser confirmado através da quantificação da **BETA-INTEGRINA** (aqui os leucócitos têm dificuldade em interagir com esta molécula, importante para a diapedese leucocitária). Tratamento com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Doenças Granulomatosas Crônicas

- Aqui neutrófilos e macrófagos não conseguem fazer a apoptose dos microorganismos. O quadro é marcado por **INFECÇÕES BACTERIANAS E FÚNGICAS PROFUNDAS** (com formação de **ABSCESSOS**) em tecidos ricos em fagócitos, como **LINFONODOS, FÍGADOS E PULMÕES**. Os germes mais envolvidos são S. aureus, Serraria, Burkholderia e Aspergillus. **FOLICULITE CUTÂNEA CRÔNICA/RECORRENTE** é uma grande pista diagnóstica. A infiltração granulomatosa dos tecidos pode causar sintomas por si só, como obstrução urinária (colo da bexiga), obstrução pilórica, pneumopatia intersticial restritiva, colite granulomatosa, etc. A conduta consiste em profilaxia com **SMZ-TMP + ITRACONAZOL**, aliados à imunomodulação com **INTERFERON-GAMA.** Na vigência de infecção, suspender o interferon temporariamente. **GLICOCORTICOIDES** podem ser associados para amenizar as manifestações inflamatórias. Casos graves podem ser submetidos ao **TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO**, que representa o tratamento curativo.

Doença de Suscetibilidade Mendeliana às Micobacterioses

- Representa um grupo de condições que podem estar associada a diferentes mutações genéticas cujo resultado final é uma **DEFICIÊNCIA NA SÍNTESE DE INTERFERON-GAMA**, o que prejudica a ativação dos macrófagos. O quadro é marcado por **SUSCETIBILIDADE AUMENTADA EXCLUSIVAMENTE PARA INFECÇÕES MICOBACTERIANAS**, envolvendo tuberculosas e não tuberculosas. **DEVE-SE SUSPEITAR EM PACIENTES QUE FAZEM MICOBACTERIOSES DISSEMINADAS E PERSISTENTES**. O diagnóstico é confirmado por pesquisa de **mutações genéticas** específicas envolvendo genes relacionados ao eixo IL-12/IFN-gama e o tratamento é feito com a administração do próprio **interferon-gama.**

Deficiência nas Vias de Sinalização dos Receptores Tool-Like

- Os receptores toll-like (TLR) são os grandes reconhecedores de "assinaturas" moleculares inerentes a diversos tipos de microorganismo, estando presentes nas células que desencadeiam a primeira resposta do sistema imune inato. Tais receptores ativam vias intracelulares de sinalização e são descritos defeitos genéticos justamente nessas vias. O quadro é de **EPISÓDIOS RECORRENTES, LOGO NOS PRIMEIROS ANOS DE VIDA, DE INFECÇÕES BACTERIANAS INVASIVAS, GERALMENTE PNEUMOCOCO E ESTAFILOCOCO**, em que **A INVESTIGAÇÃO INICIAL PARA IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA NÃO ENCONTRA NENHUMA ALTERAÇÃO**. Existe ainda uma forma especificamente associada a um maior risco de infecções virais mais graves, como uma predisposição à encefalite herpética, por defeito em moléculas relacionadas aos TLR que reconhecem partículas de DNA/RNA viral (como o TLR-3). É interessante salientar que, quando o paciente sobrevive, a predisposição a essas infecções diminui com o passar dos anos, o que é explicado pelo desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa potente.

Deficiências do Sistema Complemento

Existem 3 formas de ativar o complemento: as vias clássica, alternativa e a via da lecitina. A via clássica é ativada pela ligação antígeno-anticorpo; a via alternativa é ativada pela ligação direta a receptores localizados nos microorganismos; a ativação da via da lecitina é intermediada pela ligação da manose (uma molécula presente na membrana bacteriana) à lecitina circulante. Todas essas vias resultam na ativação da C3 convertase, quebrando o C3 em C3a (anafilotoxina que induz inflamação) e C3b (molécula de opsonização). O C3b também ativa a C5 convertase, que quebra o C5 em C5a (anafilotoxina) e C5b (molécula que inicia a formação do complexo de ataque à membrana).

- Assim, os principais mecanismos "efetores" mediados pela ativação do complemento são (1) opsonização pelo fragmento C3b na superfície de microorganismos invasores, facilitando sua fagocitose; (2) formação do complexo de ataque à membrana (C5-9), com formação de um "poro" na membrana dos microorganismos invasores, promovendo a lise celular, principalmente de bactérias encapsuladas que possuem uma "grossa" camada de polissacarídeos, como é o caso das Neisseria.

- Deficiências do sistema complemento, por conseguinte, predispõem o indivíduo a **INFECÇÕES BACTERIANAS INVASIVAS RECORRENTES**. O exemplo clássico é a **PREDISPOSIÇÃO ÀS INFECÇÕES POR NEISSERIA** (ex: doença meningocócica invasiva), principalmente quando há deficiência de elementos da via alternativa (fator D, properdina) e da formação do complexo de ataque à membrana (C5, C6, C7, C8 e C9).

- O diagnóstico é inicialmente suspeitado por **TESTES FUNCIONAIS QUE MEDEM A ATIVIDADE DO SISTEMA COMPLEMENTO** (CH50 e AP50, que avaliam a eficiência das vias clássica e alternativa, respectivamente). Alterações em um desses testes devem motivar a pesquisa de deficiência genética de componentes específicos daquela via.

- O tratamento consiste em **VACINAÇÃO COMPLETA** (incluindo meningogoco e pneumococo) e a**NTIBIOTICOPROFILAXIA** (penicilina V oral 2x ao dia).

ESTÁ FORTEMENTE ASSOCIADA AO SURGIMENTO DE LÚPUS!

DEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO

Deficiência dos Linfócitos T

- Representa cerca de 20% das imunodeficiências primárias. Sua disfunção genética costuma resultar em quadros **EXTREMAMENTE GRAVES**, que precisam ser diagnosticados e tratados desde a infância. Vamos às representantes:

Síndrome de Wiskott-Aldrich

- Doença recessiva ligada ao X, por **MUTAÇÕES NO GENE WASP**. É a mais importante para a prova. Caracteriza-se pela tríade:

- ✓ **INFECÇÕES BACTERIANAS DE REPETIÇÃO**
- ✓ **ECZEMA**
- ✓ **TROMOBOCITOPENIA SINTOMÁTICA/HEMORRAGIAS** com achado de **MICROPLAQUETAS** no esfregaço periférico.

- Uma característica marcante é o **RISCO AUMENTADO DE NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS (ESPECIALMENTE LINFOMA).**

- ✓ Há vários tipos de mutação no gene WASP. Nas formas mais graves o paciente se torna mais propenso e infecções broncopulmonares invasivas, infecções virais sistêmicas, eczema generalizado e fenômenos autoimunes (ex: glomerulonefrite, vasculite, eritema nodoso, citopenias e artrite). O risco de linfoma está muito aumentado.
- ✓ Os testes iniciais de rastreio podem mostrar uma **diminuição na contagem de linfócitos T CD8+, baixos níveis de IgM e plaquetas de tamanho reduzido no esfregaço periférico** (baixo VPM). A confirmação é feita pela análise por **imunofluorescência da proteína WASP intracelular**, utilizando células do sangue periférico.
- ✓ O tratamento é feito com **ANTIBIOTICOPROFILAXIA, REPOSIÇÃO DE IMUNOGLOBULINA IV E CUIDADOS TÓPICOS COM ECZEMA**. O **TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS** tem sido empregado com sucesso, e representa uma opção curativa. A esplenectomia apesar de aumentar a contagem plaquetária, tem sido evitada nos dias de hoje, pois se associa a risco aumentado de infecções.

Imonodeficiência Combinada Severa

- Termo que abrange um conjunto de doenças causadas por diferentes mutações genéticas que têm como resultado final a ausência completa de células T (em alguns casos incluindo também células B) devido a bloqueios em diferentes pontos do processo de maturação linfocitária.

Uma das formas de imunodeficiência combinada severa (20% dos casos) é a deficiência de ADA adenosina deaminase), um distúrbio metabólico que leva à morte dos precursores linfoides devido ao acúmulo intracelular de subprodutos tóxicos do metabolismo de purinas que seriam eliminadas pela ADA. Trata-se de um exemplo de deficiência de todos os tipos de linfócito (T, B e natural killer), além de ser acompanhado por defeitos em outros órgãos e tecidos, como os ossos (displasia das metáfises e junções costocondrais) e o SNC, sendo uma doença extremamente grave.

- As manifestações clínicas já se fazem presentes nos **PRIMEIROS 3-6 MESES DE VIDA**, com **DÉFICIT DE CRESCIMENTO, CANDIDÍASE, DIARREIA CRÔNICA E PNEUMONIA POR P. JIROVECI**. O risco de infecções virais e bacterianas disseminadas está aumentado e, em geral, as primeiras vacinas de agentes vivos ministradas já provocam doença grave, como infecção sistêmica pelo BCG, com febre, esplenomegalia, lesões cutâneas e destruição lítica dos ossos.
- Ocorre **LINFOCITOPENIA** extrema e no RX evidencia-se a **AUSÊNCIA DO TIMO**.
O teste que confirma o diagnóstico é a **CONTAGEM DE LINFÓCITOS E SUA DIFERENCIAÇÃO POR IMUNOFENOTIPAGEM**, que revela qual o tipo de linfócito ausente. O tratamento consiste em **reposição de imunoglobulina, antibioticoterapia precoce e agressiva** na suspeita de infecção e, no paciente muito desnutrido, nutrição parenteral complementar. O **TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS** é um tratamento curativo. As chances de sucesso do transplante são maiores quanto melhor for o estado geral do paciente, logo, o diagnóstico precoce por meio do screening neonatal é uma medida muito importante.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Distúrbios do Timo

- Existem várias síndromes genéticas associadas à agenesia ou hipoplasia do timo. Como é um órgão importante para a maturação dos linfócitos T no início da vida, em tais condições pode haver deficiência de células T. A **SÍNDROME DE DIGEORGE** é o exemplo clássico, caracterizada pela tríade **HIPOPLASIA TÍMICA E IMUNODEFICIÊNCIA + MALFORMAÇÕES CARDÍACAS + HIPOCALCEMIA.**

Distúrbios Associados a Defeitos no Reparo do DNA

- Neste grupo temos diversas doenças genéticas que afetam os sistemas enzimáticos de reparo do DNA, gerando **FRAGILIDADE GENÔMICA**. Por tal motivo, as **manifestações clínicas** incluem **graus variáveis de deficiência de linfócitos T e B**, associado a **manifestações não relacionadas ao sistema imunológico**.
- O principal representante é a famosa **SÍNDROME DE ATAXIA-TELANGIECTASIA (ATS).** Trata-se de uma doença genética autossômica recessiva que se manifesta inicialmente com **DEFICIÊNCIA DE LINFÓCITOS B (HIPOGAMAGLOBULINEMIA),** justificando **INFECÇÕES RECORRENTES NA INFÂNCIA**, que na medida em que a criança envelhece começa a ser acompanhada do surgimento de **TELANGIECTASIAS, DISFUNÇÃO CEREBELAR E DEFICIÊNCIA PROGRESSIVA DOS LINFÓCITOS T.** O **diagnóstico** é confirmado pela **ANÁLISE CITOGENÉTICA**, que mostra múltiplos rearranjos anômalos afetando principalmente os cromossomos 7 e 14 no núcleo dos linfócitos. O quadro é progressivo, com **ALTO RISCO DE LINFOMA, LEUCEMIA E CARCINOMAS NA VIDA ADULTA**.

> O principal diagnóstico diferencial da ATS é a **SÍNDROME DAS QUEBRAS DE NIJMEGEN**, que também cursa com imunodeficiência combinada de linfócitos B e T associada à fragilidade cromossômica, com a análise citogenética igualmente revelando múltiplos rearranjos afetando principalmente os cromossomos 7 e 14. No entanto, nesta entidade não ocorre ataxia cerebelar nem há surgimento de telangiectasias. O paciente apresenta **MICROCEFALIA E ALTERAÇÕES FACIAIS QUE LEMBRAM UM "SEMBLANTE DE PÁSSARO"**. O risco de câncer é extremamente alto.

- Outra síndrome genética famosa que pertence a este grupo é a **DISCERATOSE CONGÊNITA.** Seu defeito está nos genes responsáveis por manter o comprimento dos telômeros cromossomiais (o encurtamento dos telômeros é um evento normalmente relacionado ao envelhecimento celular). O **quadro** é de **IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA PROGRESSIVA** (linfócitos T, B e NK), **APLASIA MEDULAR PROGRESSIVA (PANCITOPENIA), MICROCEFALIA E DISTÚRBIO GASTROINTESTINAL.**

Síndrome Hiper-IgE Autossômica Dominante

- É causada por defeitos no fator de transcrição STAT-3, envolvido com os efeitos de múltiplas citocinas (ex: IL-6). A deficiência afeta predominantemente os linfócitos TH-17 (que recrutam neutrófilos para a defesa da pele e dos pulmões). Seu **quadro clínico** é marcado por **INFECÇÕES BACTERIANAS E FÚNGICAS RECORRENTES ACOMETENDO A PELE E OS PULMÕES**, estas últimas resultando na formação de **PNEUMATOCELES**. Como caracteres sindrômicos, o paciente apresenta **DISMORFISMO FACIAL, DEFEITOS DENTÁRIOS, HIPEREXTENSIBILIDADE LIGAMENTAR, ESCOLIOSE E OSTEOPROSE. OS NÍVEIS DE IGE ENCONTRAM-SE BASTANTE ELEVADOS.**

Hipoplasia Cartilagem-Cabelo

- Condição autossômica recessiva caracterizada por **NANISMO, ENCURTAMENTO DE MEMBROS, DISOSTOSE METAFISÁRIA, CABELOS RALOS E IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA DE CÉLULAS T E B**, de gravidade variável (podendo ser tão intensa quanto a imunodeficiência combinada severa). Pode haver **ANEMIA HIPOPROLIFERATIVA, AUTOIMUNIDADE E CÂNCER.**

Deficiência dos Linfócitos B

- Trata-se do **GRUPO MAIS COMUM DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS**, representando cerca de **60-70% dos casos**. Os linfócitos B são responsáveis pela síntese e secreção de todas as imunoglobulinas (IgG, IgA, IgE e IgM). A deficiência dessas substâncias resulta principalmente em quadros de **INFECÇÕES BACTERIANAS RECORRENTES DE VIAS AÉREAS SUPERIORES (SINUSITE) e INFERIORES (PNEUMONIA), em geral causadas pelo PNEUMOCOCO, MORAXELA E HAEMOPHILUS** (mais raramente bacilos gram-negativos).

  - ✓ Faz parte também desse tipo de **IMUNODEFICIÊNCIA A PERDA DE IMUNOGLOBULINAS PROTETORAS DE MUCOSAS**, como IgA, o que o que explica a ocorrência de **PARASITOSES INTESTINAIS RECORRENTES**, em geral por Giardia, bem como infecções bacterianas gastrointestinais por H.pylori e Campylobacter. Se a deficiência na produção de imunoglobulinas for grave (ex: agamaglobulinemia completa), além de todas as complicações infecciosas já citadas, o paciente também se torna **PREDISPOSTO À OCORRÊNCIA DE ENTEROVIROSES DISSEMINADAS**, podendo desenvolver **MENINGOENCEFALITE, HEPATITE E UMA DOENÇA TIPO "DERMATOMIOSITE".**
  - ✓ O primeiro passo a caminho do **diagnóstico** consiste na **DOSAGEM DE IMUNOGLOBULINAS NO SANGUE**. Se os níveis de IG forem limítrofes (suspeita de deficiência 'sutil' de IG), pode-se recorrer à repetição de sua dosagem após vacinação com toxoide tetânico ou com vacina antipneumocócica não conjugada (os níveis não aumentam de forma satisfatória). **Outra abordagem** consiste na **FENOTIPAGEM DOS LINFÓCITOS B**, cujo objetivo é determinar se a célula circulante está devidamente amadurecida ou não para a síntese de anticorpos.
  - ✓ Por fim, **na vigência de agamaglobulinemia**, deve-se recorrer à **BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA** para analisar a extensão da maturação dos precursores linfoides, o que ajuda a chegar a um diagnóstico mais preciso. As diferentes causas de agamaglobulinemia em geral afetam a linfopoiese em momentos distintos. A partir dessa informação pode-se solicitar **TESTES GENÉTICOS ESPECÍFICOS.**

Agamaglobulinemia

- Aqui ocorre **PROFUNDA DEFICIÊNCIA DE LINFÓCITOS B** (< 1% do normal). Os níveis de imunoglobulinas são **PRÓXIMAS DE ZERO**. Como em 85% das vezes o problema está no **GENE BTK** (Brutons Tyrosine Kinase), localizado cromossomo X, a doença é conhecida como **AGAMAGLOBULINEMIA DE BRUTON.** O diagnóstico pode ser confirmado pela pesquisa por **imunofluorescência da proteína BTK** no citoplasma das células, geralmente monócitos do sangue periférico (na agamaglobulinemia a proteína será ausente). O tratamento consiste na **reposição regular de imunoglobulina intravenosa.**

> Adultos previamente hígidos que desenvolvem agamaglobulinemia devem ser investigados para a presença de um **TIMOMA.** Agamaglobulinemia adquirida é uma síndrome paraneoplásica deste tumor.

Síndromes Hiper-IgM

- Trata-se de um grupo de imunodeficiências relacionadas aos linfócitos B nas quais o problema está no processo de **CLASS SWITCH**, isto é, mudança na classe de imunoglobulina produzida pela célula. Os linfócitos B imaturos expressam inicialmente IgM, passando depois a secretar outras imunoglobulinas (IgG, IgA ou IgE) em função do fenômeno de class switch estimulado por linfócitos T.
- Como essa mudança não ocorre, acaba que um **EXCESSO DE IGM É SECRETADO**, com **BAIXOS NÍVEIS DAS DEMAIS IMUNOGLOBULINAS**!
- **Clinicamente**, o pacienta também apresenta **INFECÇÕES DE REPETIÇÃO, PRINCIPALMENTE GASTROINTESTINAIS.** As infecções sinopulmonares e as enteroviroses são menos frequentes e, quando acontecem, tendem a ser menos graves. **O RISCO DE LINFOMA E FENÔMENOS AUTOIMUNES RELACIONADOS AO EXCESSO DE IGM ESTÁ AUMENTADO.**
- O tratamento consiste na **REPOSIÇÃO DE IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA.**

Imonodeficiência Comum Variável (*) Questão UNIFESP 2019

- A exata etiopatogênese desta condição ainda não é conhecida. O que a caracteriza é a **DEFICIÊNCIA PARCIAL DE UM OU MAIS TIPOS DE IMUNOGLOBULINA** (hipogamaglobulinemia), com **CONTAGEM DE LINFÓCITOS B NORMAL OU POUCO REDUZIDA**. **Clinicamente**, ocorrem **INFECÇÕES DE REPETIÇÃO**, em geral **SINOPULMONARES E/OU GASTROINTESTINAIS**, associados a uma **BAIXA RESPOSTA DE ANTICORPOS À VACINAÇÃO**. **FENÔMENOS LINFOPROLIFERATIVOS** são frequentes, como **ESPLENOMEGALIA, COLITE GRANULOMATOSA E LINFOMA, ALÉM DE MANIFESTAÇÕES AUTOIMUNES** (ex: pneumonite intersticial). O **quadro PODE SE MANIFESTAR PELA PRIMEIRA VEZ NA VIDA ADULTA**.
- Em 10% dos casos há história familiar da doença, em alguns casos nota-se um padrão de transmissão autossômica dominante, enquanto em outros o padrão é recessivo.

Deficiência Seletiva de IgA

- Representa a imonodeficiência **MAIS COMUM DA PRÁTICA**, encontrada em **1 a cada 600 indivíduos** em média. **EM GERAL O QUADRO É ASSINTOMÁTICO**, mas eventualmente o paciente apresenta história de **INFECÇÕES SINOPULMONARES DE REPETIÇÃO**, podendo **EVOLUIR COM BRONQUIECTASIAS.** Nestes fenótipos mais agressivos deve-se suspeitar de imunodeficiência comum variável, condição para a qual a deficiência isolada de IgA pode evoluir ao longo do tempo (demandando uma reavaliação da dosagem de imunoglobulinas). Ademais, existe **RISCO AUMENTADO DE ALERGIAS MEDICAMENTOSAS, ATOPIA, FENÔMENOS AUTOIMUNES**, incluindo a clássica **ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA CELÍACA**.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

- É com **IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA!**
  - ✓ **O principal objetivo é REPOR IGG**! No entanto, é importante ter em mente que a mera deficiência quantitativa de IgG no sangue não é suficiente para indicar o tratamento: **É PRECISO QUE HAJA DEFICIÊNCIA E HISTÓRIA DE INFECÇÕES DE REPETIÇÃO!**
  - ✓ A imunoglobulina humana é um hemoderivado composto por um POOL policlonal de IgG altamente específicas para os patógenos mais comuns. A meia-vida da IgG varia de 21-28 dias.
  - ✓ Pode ser ministrada por via intravenosa (a cada 3-4 semanas) ou subcutânea (semanalmente). Ambas as vias são igualmente eficazes. As metas são: (1) **MANTER UM NÍVEL BASAL DE IGG EM TORNO DE 800MG/ML;** (2) **DIMINUIR A OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES SINOPULMONARES DE REPETIÇÃO**, evitando o surgimento de doença pulmonar crônica irreversível.
  - ✓ **DEVE-SE TER CUIDADO COM OS PACIENTES QUE APRESENTAM DEFICIÊNCIA SELETIVA DE IGA**: nestes casos a reposição de imunoglobulina humana pode fornecer pequenas quantidades de IgA, "sensibilizando" o paciente contra esta imunoglobulina (ele passa a produzir anticorpos anti-IgA). O resultado pode ser a ocorrência de anafilaxia após novas exposições. Assim, **INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIA DE IGA DEVEM RECEBER IMUNOGLOBULINA LIVRE DE IGA!**

DEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS DO SISTEMA DE REGULAÇÃO IMUNE

- Diversas entidades vêm sendo descritas dentro deste grupo, muitas das quais **NÃO CURSAM COM INFECÇÕES DE REPETIÇÃO**, mas sim com **FENÔMENOS AUTOIMUNES OU AUTOINFLAMATÓRIOS** (este último termo é aplicado especificamente aos distúrbios de autoagressão tecidual pelos componentes do sistema imune inato, sem participação da autoimunidade adaptativa). Vamos citar apenas 3.

Linfo-Histiocitose Hemofagocítica (HLH)

- A HLH é caracterizada pela **ATIVAÇÃO INCESSANTE DE LINFÓCITOS T CD8+ (CITOTÓXICOS) E MACRÓFAGOS**, causando **LESÃO EM MÚLTIPLOS ÓRGÃOS COMO FÍGADO, MEDULA ÓSSEA E SNC.** Em geral, o quadro é **desencadeado** por uma **INFECÇÃO VIRAL**, sendo o **EBV** o vírus mais comumente encontrado.
- Clinicamente, o paciente evoluiu com **FEBRE, HEPATOESPLENO, ALTERAÇÕES NO SNC, EDEMA, PANCITOPENIA, AUMENTO DE ENZIMAS HEPÁTICAS, HIPERTRIGLICERIDEMIA, HIPOFIBROGENEMIA E HEMOFAGOCITOSE** na medula óssea e no líquor. A imunofenotipagem demonstra intensa expressão de marcadores de ativação de linfócitos T.
- O quadro agudo é grave e ameaça a vida do paciente. O **tratamento** consiste em **IMUNOSSUPRESSÃO AGRESSIVA**, utilizando a droga antiproliferativa **ETOPOSÍDEO**, ou anticorpos antilinfócito T. Quando a doença entrar em remissão, o paciente deve ser submetido a um **TRANSPLANTE ALOGÊNICO** de células tronco hematopoiéticas, a única opção de cura da doença.

Na verdade, existem diversos subtipos de HLH, dependendo do defeito genético específico... Uma dessas formas é a famosa **SÍNDROME DE CHÉDIAK-HIGASHI**, um tipo de HLH associado ao **ALBINISMO** (em geral, há cabelos desprovidos de pigmento). Outras características distintivas desta condição são a **presença de lisossomos gigantes** no citoplasma dos leucócitos e a coexistência de um **distúrbio neurodegenerativo** lentamente progressivo.

Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS)

- A ALPS é caracterizada pela **PROLIFERAÇÃO A PRINCÍPIO NÃO MALIGNA DOS LINFÓCITOS T E B** causando **ESPLENOMEGALIA E LINFADENOPATIA GENERALIZADA**. Pode haver **HIPERGAMAGLOBULINEMIA DE IGG E IGA**. Sua causa é um defeito no 'Fas', um mediador de apoptose de linfócitos. O quadro é literalmente decorrente do acúmulo progressivo de linfócitos importais nos tecidos linfoides do organismo. **EVENTUALMENTE, O PACIENTE EVOLUI COM O SURGIMENTO DE LINFOMA**. Em 70% dos casos ocorrem manifestações autoimunes como síndrome de **GUILLAIN-BARRÉ, CITOPENIAS, UVEÍTE E HEPATITE**. O **tratamento** é feito com **DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS**, e casos refratários podem ser submetidos ao **TRANSPLANTE ALOGÊNICO** de células-tronco hematopoiéticas.

Síndrome de Poliendocrinopatia-Enteropatia-Imunodesregulação Ligada ao X (IPEX)

- Esta condição é causada por **MUTAÇÕES INATIVADORAS DO GENE FOXP3**, responsável pela síntese de um fator de transição nuclear que promove a maturação de linfócitos T reguladores (Treg). O resultado é uma **SENSIBILIDADE EXACERBADA DO SISTEMA IMUNE DO PACIENTE AOS GERMES NÃO PATOGÊNICOS NATURALMENTE PRESENTES NA MICROBIOTA INTESTINAL**, causando um quadro de **COLITE CRÔNICA.**
- **Clinicamente**, o paciente apresenta **INTOLERÂNCIA ALIMENTAR, RASH CUTÂNEO, CITOPENIAS AUTOIMUNES E DIABETES MELLITUS.** No **laboratório**, a **IMUNOFENOTIPAGEM MOSTRA AUSÊNCIA DE CÉLULAS T CD4+/CD25+** (Treg).
- **O PROGNÓSTICO É PÉSSIMO**, e o **tratamento** consiste em **IMUNOSSUPRESSÃO AGRESSIVA.** Com o paciente estabilizado, deve-se proceder ao **TRANSPLANTE ALOGÊNICO** de células-tronco hematopoiéticas.

2. URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

Introdução

- Urticária e angioedema são manifestações clínicas de um mesmo processo fisiopatológico. **Com frequência ambas coexistem (40% das vezes). Ataques recorrentes em período > 6 semanas definem o quadro "crônico".** O que diferencia uma da outra é a camada da pele acometida.
  - ✓ **Urticária:** derme superficial
  - ✓ **Angioedema:** derme profunda e tecido subcutâneo
- A alteração básica é a **vasodilatação exagerada**, com aumento da permeabilidade microvascular, gerando edema local agudo.

Etiologia

AGUDO

- ✓ Fármacos (AINE, radiocontraste, IECA, etc)
- ✓ Alimentos
- ✓ Inalação ou contato cutâneo com alérgenos ambientais
- ✓ Reações transfusionais
- ✓ Picadas de inseto
- ✓ Infecções (virais, parasíticas, bacterianas)

CRÔNICO

- ✓ Idiopático
- ✓ Vasculite urticariforme
- ✓ Dermografismo
- ✓ Urticária colinérgica
- ✓ Vibração
- ✓ Frio
- ✓ Pressão
- ✓ Água (urticária aquagênica)
- ✓ Luz solar (urticária solar)
- ✓ Mastocitose (urticária pigmentosa)
- ✓ Angioedema hereditário
- ✓ Urticária familiar ao frio
- ✓ Deficiência de inibidor de C3b
- ✓ Síndrome hipereosinofílica
- ✓ Raras desordens genéticas

ATENÇÃO! Não podemos esquecer que a **URTICÁRIA AQUAGÊNICA** (ou prurido aquagênico) é um sinal característico da **POLICITEMIA VERA**. As lesões urticariformes pruriginosas aparecem após contato da pele com água de qualquer temperatura.

Interessante: A FORMA CRÔNICA, EM GERAL, É IDIOPÁTICA, E NÃO POSSUI CORRELAÇÃO COM A PRESENÇA DE ATOPIA. Dentre as formas crônicas, as curiosas urticárias físicas se distinguem pelo tipo de estímulo desencadeante.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Angioedema Isolado (*) Questão USP 2019

- Angioedema crônico na ausência de urticária é uma condição geralmente **IDIOPÁTICA**, mas pode representar uma doença genética ou adquirida relacionada à **DEFICIÊNCIA DO INIBIDOR DE C1**. O resultado dessa deficiência é um **aumento nos níveis de BRADICININA**, substância implicada na gênese do angioedema. Como **teste laboratorial de rastreio** podemos **DOSAR OS NÍVEIS DE C4**, que estarão **REDUZIDOS** (pois a via clássica do complemento fica hiperestimulada, levando ao seu consumo). A forma genética é herdada como um distúrbio autossômico dominante, e a forma adquirida com frequência é uma **SÍNDROME PARANEOPLÁSICA** (surgimento de autoanticorpos contra o inibidor de C1, tipicamente no contexto de doenças linfoproliferativas). Os ataques de angioedema, nestes pacientes, **APARECEM NA AUSÊNCIA DE UM DESENCADEANTE APARENTE.**

OS IECA TAMBÉM PODEM CAUSAR ANGIOEDEMA ISOLADO, mas por um mecanismo diferente: a ECA é também uma cininase, isto é, além de converter a angiotensina I em angiotensina II, essa enzima degrda cininas como a bradicinina. O bloqueio farmacológico da ECA pode causar um aumento exagerado de bradicinina em indivíduos predispostos, levando ao surgimento de angioedema. Este efeito colateral é visto em 0,2-0,7% das pessoas expostas a um IECA. Os principais fatores de risco são: negros, receptores de transplante, sexo feminino, tabagismo e idade avançada. A conduta consiste na suspensão de qualquer IECA. Os BRA costumam ser a opção de substituição, pois inibem o receptor de angiotensina II sem interferir diretamente com a ECA.

Fisiopatologia

- Os principais mecanismos envolvem a **DEGRANULAÇÃO DE MASTÓCITOS** com liberação local de **HISTAMINA**; além do **AUMENTO DE BRADICININA**, um mecanismo **INDEPENDENTE** dos mastócitos (em geral relacionado ao angioedema, e não a urticária).
  - ✓ **No angioedema HEREDITÁRIO o mecanismo INDEPENDE DE MASTÓCITOS**, sendo relacionado à deficiência do inibidor de C1. Trata-se de uma doença autossômica dominante causada por **mutações do gene SERPING I.** Fisiologicamente, o inibidor de C1 inibe várias enzimas (incluindo o fator XII ativado). O resultado final dessa inibição é uma maior degradação de cininas. Na ausência do inibidor de C1, portanto, há menor degradação de cininas, causando aumento da bradinicina. A via clássica do complemento se torna hiperativada, com **níveis de C4 e C2 se reduzindo**. O paciente cursa com **ataques espontâneos e recorrentes de angioedema**, sem fator desencadeante aparente. A explicação de porquê isso acontece de maneira periódica e imprevisível ainda não é conhecida.

Manifestações Clínicas

- A **URTICÁRIA** pode aparecer em qualquer região do corpo. Surge de forma súbita pápulas superficiais bem circunscritas, de centro claro e bordos elevados eritematosos e serpiginosos. Há muito prurido, com pouca ou nenhuma dor. Essas pápulas podem coalescer, formando placas às vezes gigantes. Cada "ataque" dura entre 12-36 horas (geralmente < 24 horas), e as lesões costumam ser migratórias (enquanto desaparecem num lugar, começam a aparecer em outro).
- No **ANGIOEDEMA**, o inchaço da região acometida é mais profundo e muito mais intenso do que na urticária, havendo MAIS DOR DO QUE ERITEMA OU PRURIDO. Os bordos da lesão são mal definidos. Além da pele, as mucosas podem (e costumam) ser acometidas, como os lábios, a laringe e o intestino. Os locais mais comumente afetados são as regiões periorbitárias e perioral. O acometimento da laringe pode ser fatal, por causar asfixia obstrutiva. O acometimento do tubo digestivo provoca náuseas, vômitos e dor abdominal, às vezes motivando a realização de laparotomia (por simular um abdome agudo cirúrgico). Pode haver um pródromo de prurido nas horas que antecedem o surgimento do angioedema. O quadro costuma durar horas-dias, e não é migratório.
- Tanto a urticária quanto o angioedema possuem distribuição **ASSIMÉTRICA** e **NÃO DEPENDENTE DA FORÇA DE GRAVIDADE**. As lesões desaparecem sem deixar cicatrizes ou hiperpigmentação (exceto se houver vasculite associada - ex: vasculite urticariforme).

Diagnóstico

- A história clínica costuma ser suficiente, mas podemos solicitar métodos capazes de confirmar objetivamente o diagnóstico etiológico, como a **DOSAGEM DE IGE ou TESTES CUTÂNEOS ESPECÍFICOS** para os desencadeantes suspeitos.

Os consensos internacionais recomendam como rotina laboratorial mínima em todo caso de urticária/angioedema a realização de hemograma completo (pesquisa de eosinofilia), VHS e dosagem de TSH. Cumpre ressaltar, no entanto, que na imensa maioria das vezes os exames laboratoriais de rotina são normais.

- **Observação importante 1: lesões urticariformes que duram > 36 horas**, são dolorosas e deixam cicatrizes **DEVEM SER BIOPSIADAS**, pois pode ser tratar de **VASCULITE URTICARIFORME.**
- **Observação importante 2: angioedema crônico sem urticária associada REQUER DOSAGEM DOS NÍVEIS DE C4** (principal produto da via clássica do complemento), pois pode se tratar de **ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO** ou alguma das formas adquiridas de deficiência do inibidor de C1.
  - ✓ O angioedema hereditário, como visto, se manifesta como angioedema crônico na ausência de prurido e urticária associados, com história familiar positiva (doença autossômica dominante), bem como por episódios igualmente recorrentes de dor abdominal e edema laríngeo. Os níveis de C4 encontram-se reduzidos, bem como os níveis do antígeno ou atividade enzimática do inibidor de C1. Existem duas formas de deficiência congênita do inibidor de C1: (1) tipo 1, em que tal fator não é produzido, logo, a dosagem de seu antígeno revela sua ausência; (2) tipo 2, em que tal fator é produzido, mas não funciona direito, logo, a dosagem de seu antígeno é positiva, mas a atividade enzimática está reduzida. Existe ainda uma forma rara denominada "tipo 3", onde o complemento e o inibidor de C1 estão normais, mas há um defeito no gene do fator XII. Seja como for, em todas estas condições existe aumento dos níveis de bradicinina.
- **Observação importante 3: em regiões endêmicas para parasitose** vale a pena solicitar **EXAMES DE RASTREIO OU TRATAR EMPIRICAMENTE ANTES DE 'EMBARCAR' NUMA INVESTIGAÇÃO MAIS CARA E APROFUNDADA DE POSSÍVEIS ETIOLOGIAS**. Indivíduos que não residem em tais regiões devem ser questionados acerca de recentes viagens para tais lugares.

Tratamento

- O tratamento sintomático de primeira linha para a urticária e o prurido consiste no uso de **ANTI-HISTAMÍNICOS.**
  - ✓ **Bloqueadores H1:** difenidramina e hidroxizina (atravessam BHE)
  - ✓ **Bloqueadores H2** (preferência): loratadina, desloratadina, fexofenadina (não atravessam BHE)
- **Se os sintomas não forem controlados**, podemos associar um **BLOQUEADOR DO RECEPTOR DE LEUCOTRIENOS**, como o montelucaste ou zafirlucaste.
- Na urticária crônica (> 6 semanas), bem como na urticária do frio, se houver refratariedade ao tratamento combinado de anti-histamínicos com bloqueadores de receptor de leucotrienos, pode-se associar **ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-IGE (omalizumabe).**
- **GLICOCORTOCOIDE TÓPICO NÃO POSSUI EFICÁCIA!** Não obstante, a **CORTICOTERAPIA SISTÊMICA pode ser indicada em CASOS SELECIONADOS,** como na vasculite urticariforme, no angioedema idiopático e na urticária crônica refratária às demais medidas, em especial se a doença for muito grave. No doente que necessita de glicocorticoide sistêmico por longos períodos, devemos introduzir drogas poupadoras de corticoide, como dapsona, hidroxicloroquina ou colchicina.
- A **CICLOSPORINA** se mostrou uma boa opção para o paciente com urticária crônica idiopática.
- **O tratamento tradicional dos ataques de angioedema hereditário** consistia na infusão de plasma fresco congelado (que contém níveis adequados de inibidor de C1). Como terapia profilática crônica, utilizava-se androgênios atenuados (que aumentam os níveis e a atividade do inibidor de C1, com resposta positiva nos portadores de deficiências parciais ou funcionais do referido fator). **Na atualidade, porém, já dispomos de opções mais específicas (e caras)**, como por exemplo: **(1) INIBIDOR DE C1 PURIFICADO OU RECOMBINANTE**, que serve tanto para abortar os ataques quanto de forma crônica na sua prevenção; **(2) ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE BRADICININA**, como o **ICATIBANTO**, e inibidores da calicreína (que estimula a síntese de bradicinina), como o **ECALLANTIDE.**

3. ANAFILAXIA

Definições

- Representa o extremo de maior gravidade dentro do espectro das reações de hipersensibilidade. Após exposição a um alérgeno contra o qual o indivíduo **JÁ HAVIA SIDO PREVIAMENTE SENSIBILIZADO**, sobrevêm – em questão de segundos ou minutos – sinais e sintomas de disfunção de um ou mais órgãos, colocando a vida do paciente em risco. Em geral os alérgenos são fármacos, alimentos ou venenos.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Manifestações

- Os principais alvos são os sistemas respiratório e cardiovascular, mas tubo digestivo e pele também são frequentemente acometidos.

- ✓ **Respiratório:** edema de glote, broncoespasmo, etc.
- ✓ **Cardiovascular:** aumento generalizado na permeabilidade vascular com redução do volume circulante efetivo. Pode haver alterações no ECG compatíveis com isquemia miocárdica ou mesmo infarto.
- ✓ **Digestivo:** náuseas, vômitos, dor abdominal, incontinência fecal.
- ✓ **Pele:** edema na forma de placas urticariformes coalescentes. Costuma ser o primeiro sinal de anafilaxia a ser notado. Eritema difuso, sensação de calor e prurido também ocorrem.

- É importante ressaltar que em 80-90% das vezes a anafilaxia é **MONOFÁSICA. Em 10-20% o quadro pode ser BIFÁSICO**, isto é, **as manifestações de hipersensibilidade recidivam dentro de uma ou mais horas após o controle clínico inicial.** Por este motivo, **todo paciente que apresenta anafilaxia deve permanecer algumas horas em observação, mesmo após a resolução do quadro**.

> **Algumas drogas podem causar anafilaxia já na primeira exposição**. O mecanismo, nestes casos, não depende de IgE (pois não houve sensibilização prévia), sendo mediado por uma ação tóxica direta da substância (ou dos veículos químicos presentes em sua formulação) que de alguma forma desencadeia o mesmo perfil de alterações bioquímicas observado na anafilaxia convencional ("imunológica"). Esta forma de anafilaxia e chamada de "não imunológica". **Exemplo clássico é o do quimioterápico PACLITAXEL**, cuja formulação original se utilizava óleo de castor (cremophor) para solubilização em meio aquoso. O cremophor ativa diretamente o complemento, que por sua vez promove a degranulação de mastócitos e basófilos. Atualmente já existe uma formulação de paclitaxel que utiliza nanopartículas de albumina para solubilização (abraxane), contornando esse problema. **Radiocontraste, vancomicina, opioides e AINE** são outras drogas que eventualmente causam reações de hipersensibilidade não mediadas por IgE, e sim por ação tóxica direta sobre mastócitos, basófilos e/ou eosinófilos.

Diagnóstico

- **CLÍNICO!**

- Se um desencadeante não puder ser identificado (através da dosagem de IgE específica no plasma e/ou testes cutâneos), uma avaliação laboratorial cuidadosa pode demonstrar a existência de fatores de risco para anafilaxia, como a **MASTOCITOSE SISTÊMICA.**

- Se disponível, durante o episódio de anafilaxia, podemos dosar biomarcadores específicos que medem a gravidade do quadro! A **HISTAMINA**, entretanto, NÃO SERVE para isso, pois sua meia-vida é muito curta (< 1h após o início da anafilaxia). O mediador de escolha na atualidade é a **TRIPTASE**, que faz pico 60-90 minutos após o início do quadro, mantendo-se elevada por até 5 horas. Se for dosada durante a crise, recomenda-se repetir sua dosagem no esteado basal, para fins de comparação. Níveis basais aumentados (> 20ng/ml) sugerem mastocitose sistêmica subjacente, corroborando uma investigação adicional para esta doença.

> **DEVEMOS SUSPEITAR DE MASTOCISTOSE SISTÊMICA NO PACIENTE QUE POSSUI HISTÓRIA DE EPISÓDIOS RECORRENTES DE ANAFILAXIA, PRINCIPALMENTE APÓS PICADAS DE HIMENÓPTEROS.**
>
> **ATENÇÃO!** Estudos recentes mostraram que os níveis séricos de PAF (fator de ativação plaquetária) se relacionam com a gravidade dos episódios de anafilaxia. Os níveis de PAF acetil-hidrolase (enzima que degrada o PAF), por outro lado, se relacionam com proteção contra a anafilaxia.

Tratamento

- A droga de escolha é a **EPINEFRINA INTRAMUSCULAR (VASTO LATERAL DA COXA) NA DOSE DE 0,3 – 0,5ML DA SOLUÇÃO 1:1.000 (1MG/ML).** As ampolas de adrenalina encontradas na prática possuem justamente 1ml nesta concentração, ou seja, basta aspirar 0,3 – 0,5ml, usando uma seringa de 1ml. **PODE-SE REPETIR EM INTERVALOS DE 5-20 MINUTOS**, na ausência de resposta satisfatória.

A fim de evitar erros de dosagem, em vários países a concentração da epinefrina estampada nas ampolas está sendo padronizada para a quantidade da droga (mg/ml) em vez de sua diluição (1:1.000). A dose para tratamento da anafilaxia em qualquer idade é 0.01mg/kg, máximo de 0,5mg.

- **AS VIAS IV E SC DEVEM SER EVITADAS!** A primeira devido a sua maior toxicidade cardiovascular (hipertensão, arritmia), e a segunda pelo risco de necrose da pele (além do fato de que o uso subcutâneo demora mais para produzir níveis séricos terapêuticos da droga).

> A epinefrina estimula receptores alfa e beta-adrenérgicos, promovendo vasoconstrição, broncodilatação e redução da permeabilidade vascular, além de inibir diretamente a degranulação de mastócitos, basófilos e eosinófilos. Pacientes com história de anafilaxia devem evitar o uso de betabloqueadores, pois caso a epinefrina venha a ser necessária, o uso desses últimos pode atenuar seus efeitos terapêuticos.

- ✓ A demora em ministrar epinefrina (> 20 minutos após o início dos sintomas), bem como a manutenção do paciente nas posições em pé ou sentada são fatores de risco para mortalidade!
- ✓ A explicação para este último é interessante: a ortostase aumenta a chance da **SÍNDROME DO CORAÇÃO VAZIO**. Devido à vasodilatação e aumento de permeabilidade súbitos e generalizados, o volume intravascular se reduz de tal forma que o retorno venoso pode ser literalmente abolido caso o paciente não seja colocado em decúbito. Pode haver evolução para morte súbita em AESP.

ATENÇÃO AQUI!

- Recomenda-se que o paciente receba suporte inalatório de O2, que pode ser associado à nebulização com broncodilatadores, se broncoespasmo. Hipoxemia refratária demanda pronta IOT (a demora pode dificultar o procedimento devido à evolução do edema de glote).
- Como medicamentos adicionais para combater os efeitos dos mediadores já liberados (particularmente a histamina), **RECOMENDA-SE MINISTRAR TAMBÉM, APÓS O PACIENTE TER SIDO ESTABILIZADO, UMA COMBINAÇÃO DE BH1 + BH2 + GLICOCORTICOIDE.**

Prevenção

Como nem sempre sabemos qual o fator desencadeante...

- Uma dessas abordagens é a **IMUNOTERAPIA**, que consiste na administração subcutânea de doses crescentes do alérgeno (começando com uma dose abaixo do limiar de sensibilidade) de modo que a resposta alérgica seja recrutada de forma gradual e contínua, até que 'reserva alérgica' do paciente se esgote, ou seja, até que uma dose de manutenção do alérgeno possa ser constantemente ministrada e as células 'sensibilizadas' não consigam mais secretar de forma súbita uma grande quantidade de mediadores bioativos.
- A imunoterapia não está mais disponível para toda e qualquer causa de anafilaxia, mas **somente para os alérgenos mais comuns**, como o veneno de himenópteros (ex: picada de abelha). Atingida a dose alvo, o tratamento é mantido por um mínimo de 3-5 anos (alguns muito hipersensíveis precisam manter o tratamento ad eternum.
- A estratégia de **DESSENSIBILIZAÇÃO** costuma ser empregada quando o paciente possui história de anafilaxia a algum medicamento que ele precisa utilizar agudamente. O princípio é idêntico ao da imunoterapia - expõe-se o indivíduo a doses baixas da medicação, aumentando progressivamente até esgotar a 'reserva alérgica', induzindo tolerância. **A diferença está na velocidade do protocolo** (horas ou dias, dependendo da meia-vida da droga em quesão) e **na duração do tratamento** (até se atingir a dose que precisa ser utilizada, mantendo-a pelo tempo necessário para completar o curso terapêutico). Feito isso, a droga é suspensa e o paciente retorna ao seu estado basal de hipersensibilidade. Caso precise da droga novamente, um novo ciclo de dessensibilização será necessário.
- Outra forma de dessensibilização consiste no **TRATAMENTO PREEMPTIVO DA REAÇÃO ALÉRGICA** antes de se ministrar o alérgeno. Isso é feito, por exemplo, em pacientes com história de alergia ao iodo que necessitam realizar um exame com contraste iodado. **Se possível, ministra-se prednisona na dose de 0,5mg/kg em 3 momentos: 13h, 6h e 1h antes do exame. Difenidramina também é dada 1h antes do exame.**

4. MASTOCITOSE

Doença causada pela **PROLIFERAÇÃO DE UM CLONE DE MASTÓCITOS** (com graus variáveis de atipia celular e malignidade), cujas células podem invadir múltiplos órgãos e tecidos, particularmente a **PELE E A MEDULA ÓSSEA.** É raro, mas pode aparecer em qualquer idade. Predomina no sexo masculino. São descritas formas familiares e mais importante: **NÃO SE OBSERVA HISTÓRIA DE ATOPIA** em alguns casos.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Classificação

- De uma forma geral, existem 2 grandes grupos: (1) mastocitose restrita a pele ou **CUTÂNEA** (com suas variantes) e mastocitose **SISTÊMICA** (que pode ou não acometer a pele).

- ✓ A **MASTOCITOSE CUTÂNEA** (sem envolvimento de órgãos internos) é a forma mais comum da doença, predominando em **CRIANÇAS**, em geral no primeiro ano de vida. Sua principal variante é a **URTICÁRIA PIGMENTOSA**, uma doença de bom prognóstico, que costuma ter resolução espontânea antes da adolescência (apesar de 10% dos casos evoluir para mastocitose sistêmica indolente na vida adulta).
- ✓ A **MASTOCITOSE SISTÊMICA** (envolvimento de órgãos internos, geralmente a medula óssea, podendo ou não acometer a pele) é a forma característica do **ADULTO.** Seu tipo mais frequente é a **MASTOCITOSE SISTÊMICA INDOLENTE.** O que caracteriza essa condição é a ausência de disfunção de órgãos e tecidos infiltrados pelo clone mastocitário, bem como a ausência de circulação das células anômalas no sangue (ausência de leucemia mastocitária). Até hoje não se sabe se a mastocitose sistêmica indolente encurta a sobrevida do invidíduo, sendo considerada, por conseguinte, uma condição de bom prognóstico.

Estima-se que apenas cerca de 3% dos pacientes portadores de mastocitose sistêmica indolente evolui ao longo do tempo para formas mais avançadas da doença, como mastocitose sistêmica agressiva ou leucemia mastocitária. Por tal motivo, é fundamental monitorar os pacientes.

A mastocistose sistêmica latente (smoldering) era considerada um pouco mais agressiva da forma indolente, porém, de acordo com a classificação atual ela representa uma entidade à parte, com critérios diagnósticos mais bem definidos (e prognóstico intermediário). Diferencia-se da mastocitose sistêmica agressiva em função da presença de "MANIFESTAÇÕES B" ou "MANIFESTAÇÕES C". Esta última é de pior prognóstico.

MANIFESTAÇÕES B (duas ou mais, na ausência de manifestações C = mastocitose sistêmica latente ou smoldering)
- Biópsia de MO com > 30% de mastócitos e triptase sérica basal > 200
- MO hipercelular com sinais de dismielopoiese, porém, ausência de citopenias típicas de manifestações C e sem critérios da OMS para mielodisplasia ou neoplasia mieloproliferativa
- Hepato e/ou esplenomegalia e/ou linfadenopatia palpáveis (ou linfonodos > 2cm em exame de imagem) na ausência de alterações de função hepática ou hiperesplenismo.

MANIFESTAÇÕES C (uma ou mais = mastocitose sistêmica agressiva)
- Citopenias: neutrófilos < 1.000 ou Hb < 10 ou plaquetas < 100.000
- Hepatomegalia com ascite e alteração de função hepática
- Esplenomegalia palpável com hiperesplenismo
- Má absorção intestinal com hipoalbuminemia e perda de peso
- Lesões ósseas: áreas de osteólise associadas à fratura patológica

Na **'mastocitose sistêmica associada a uma neoplasia hematológica não mastocitária'**, existe mastocitose sistêmica, isto é, infiltração variável de órgãos e tecidos por um clone mastocitário, associado a uma neoplasia hematológica **INDEPENDENTE** (em geral uma **LEUCEMIA MIELOIDE**). O prognóstico depende essencialmente da outra doença hematológica associada.

A **LEUCEMIA MASTOCITÁRIA** representa a forma **mais rara e mais grave** da doença, sendo invariavelmente fatal. É caracterizada pela presença de **MASTÓCITOS ATÍPICOS** no sangue circulante.

Hoje já se sabe que uma mutação (tipo "ganho de função") do oncogene KIT é o fenômeno deflagrador de todas as formas de mastocitose (cutânea ou sistêmica). Trata-se da mutação D816V, uma troca pontual de aminoácidos no códon B16 do KIT. Nas variantes mais agressivas da doença há um acúmulo de mutações genéticas adicionais envolvendo outros genes (TET2, SRSF2, ASLX1 e RUNX1).

Manifestações Clínicas

- As manifestações clínicas são explicadas por três fatores que atuam de forma isolada ou conjunta:

(1) Ação de substâncias bioativas secretadas pelos mastócitos:
- **FLUSHING CUTÂNEO INTERMITENTE**
- **SURTOS DE TAQUICARDIA E HIPOTENSÃO**
- **DESCONFORTO EPIGÁSTRICO** (maior incidiência de úlcera péptica)
- **DIARREIA**

Qualquer alergia IgE mediada fica exacerbada no portador de mastocitose (ex: alergia à picada de abelha, formiga, etc). Neste tipo de alergia, a IgE está ligada à superfície dos mastócitos, e o contato com o alérgeno desencadeia sua degranulação. Como na mastocitose a "carga" de mastócitos está aumentada, a quantidade de mediadoes bioativos liberados aumenta em várias ordens de grandeza, com frequência produzindo episódios recorrentes de anafilaxia (a forma mais grave de reação alérgica aguda, com ameaça a vida do paciente).

- ✓ **O aumento crônico do nível de substâncias bioativas também pode prejudicar o SNC:** descrevem-se **déficit de memória recente e atenção, além de maior incidência de enxaqueca nos portadores de mastocitose.**

(2) Invasão tecidual pelo clone mastocitário:
- Pele: **URTICÁRIA PIGMENTOSA**
- Medula: **DOR ÓSSEA**
- TGI: **MÁ-ABSORÇÃO INTESTINAL**

- Cumpre salientar em > 80% dos adultos com mastocitose sistêmica indolente (a forma mais comum na vida adulta), apresentam lesões cutâneas idênticas à urticária pigmentosa. O **SINAL DE DARIER** é típico da urticária pigmentosa: mesmo pequenos traumas sobre as lesões maculopapulares desencadeiam a liberação local de substâncias vasoativas que promovem eritema e edema urticariforme de rápida instalação naquela região.

(3) Resposta do tecido às células invasoras:
- **FIBROSE TECIDUAL** (reação desmoplásica). Ocorre principalmente no fígado, baço e medula óssea, mas, curiosamente, não ocorre na pele e no TGI.

- ✓ Ingestão de álcool, mudanças de temperatura, estresse, uso de opioides que estimulam diretamente os mastócitos (ex: morfina) e AINE são fatores de risco que podem exacerbar agudamente uma ou mais das manifestações clínicas anteriormente citadas, por causarem degranulação dos mastócitos.

Diagnóstico

- A confirmação em qualquer uma das formas se faz através de **BIÓPSIA** e demonstração tecidual do clone mastocitário. Na forma sistêmica, principalmente na mastocitose sistêmica indolente, o local preferencial é a **MEDULA ÓSSEA.** Com um critério maior + um critério menor ou três critérios menores, tem-se um diagnóstico confirmado de mastocitose sistêmica.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE MASTOCITOSE SISTÊMICA

CRITÉRIO MAIOR
- Infiltrados densos e multifocais de mastócitos (> 15 mastócitos por agregado celular) na MO ou em outros tecidos extracutâneos

CRITÉRIOS MENORES
- Mastócitos com morfologia anômala (células fusiformes, bi ou multilobares, núcleos excêntricos, citoplasma hipogranular)
- Imunofenotipagem positiva para CD25 e/ou CD2
- Mutação D816V no gene KIT, presente em mastócitos circulantes, na
- MO ou em tecidos extracutâneos
- Triptase sérica > 20

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Há pacientes que apresentam sinais de ativação mastocitária recorrente, como episódios repetitivos de síncope hipotensiva e/ou anafilaxia, sem demonstração (na pele ou na medula óssea) de uma alta carga de mastócitos. Não obstante, é comum neses casos o encontro da mutação D816V no gene KIT e/ou imunofenotipagem positiva para CD25. Assim, tais indivíduos não preenchem todos os critérios diagnósticos, porém, são considerados portadores de um subtipo especial de mastocitose sistêmica chamado **SÍNDROME DA ATIVAÇÃO MONOCLONAL MASTOCITÁRIA.**

Tratamento

- Nas urticárias pigmentosa e na mastocitose sistêmica indolente, dado o excelente prognóstico, o tratamento é **APENAS SINTOMÁTICO COM ANTI-HISTAMÍNICOS.**

- ✓ Para controle do flushing cutâneo e do prurido, utiliza-se bloqueadores do receptor H1. Para controle da dor epigástrica e da doença ulcerosa péptica, utiliza-se bloqueadores do receptor H2 ou IBP. O **CROMOGLICATO DE SÓDIO** (estabilizador da membrana plasmocitária que impede a degranulação) se **MOSTROU BENÉFICO NO CONTROLE DA DIARREIA E DAS CÓLICAS ABDOMINAIS.** Os BH1 e BH2 podem ser combinados nos indivíduos que apresentam múltiplos sintomas.
- ✓ **Pacientes refratários ao uso de BH1 + BH2** que toleram o uso de AINE podem associar **ASPIRINA**, visando o bloqueio na síntese de PGD2 pelos mastócitos.
- ✓ **GLICOCORTICOIDES** parecem benéficos quando o paciente apresenta **MÁ-ABSORÇÃO INTESTINAL.**
- ✓ **Formas mais avançadas da doença** devem ser abordadas com drogas que reduzem a "carga" de mastócitos (terapia citorredutora), como **MIDOSTAURINA, IFN-ALFA e CLADRIBINA**.
- ✓ A **MIDOSTAURINA** é um inibidor multiquinase que bloqueia o produto do gene KIT mutado (D816V), e qual se encontra constitutivamente ativado estimulando a proliferação mastocitária. **ATUALMENTE É CONSIDERADA A DROGA DE ESCOLHA NO TRATAMENTO DA 'MASTOCITOSE SISTÊMICA ASSOCIADA A UMA NEOPLASIA HEMATOLÓGICA NÃO MASTOCITÁRIA',** da mastocitose sistêmica agressiva e da leucemia mastocitária. **O IMATINIBE** (inibidor da tirosina quinase utilizado no tratamento da LMC) **NÃO ATUA CONTRA O PRODUTO DO GENE KIT QUE EXPRESSA A MUTAÇÃO D816V.**
- ✓ Na **leucemia mastocitária** também podemos lançar mão de QT **e transplante de células-tronco hematopoiéticas.**

Resumão...

A mastocitose é uma desordem caracterizada pela expansão clonal e acúmulo de mastócitos em vários tecidos. É uma doença rara, de incidência desconhecida, que afeta igualmente homens e mulheres. Ela pode ser subdividida em:

(1) Mastocitose cutânea: uma forma restrita à pele;

(2) Mastocitose sistêmica: infiltração em vários tecidos, incluindo ou não a pele.

Em crianças, é comum a mastocitose cutânea, sendo que 80% dos casos aparecem no primeiro ano de vida e se resolvem durante a adolescência (melhor prognóstico).

Na população adulta é comum o desenvolvimento de mastocitose sistêmica, que geralmente é persistente.

A urticária pigmentosa é a principal forma de manifestação da mastocitose cutânea, onde podemos encontrar, no exame físico, o **SINAL DE DARLER:** aparecimento ode eritema e urticária 5 minutos após trauma ou arranhadura da pele.

Na mastocitose sistêmica, é comum o envolvimento da medula óssea (anemia, trombocitopenia), fígado (hepatomegalia), baço (esplenomegalia), TGI (dor abdominal, diarreia), etc.

A biópsia de MO deve ser indicada para todos os pacientes adultos com mastocitose, inclusive os que apresentam apenas sintomas cutâneos. Entretanto, em crianças, a biópsia de MO só deve ser indicada se houver achados de envolvimento extracutâneo.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

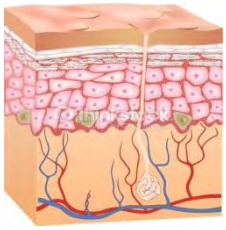
R3 CM

DERMATOLOGIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina



CHECK-LIST:
1) LESÕES ELEMENTARES
2) DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS
3) DERMATOSES INFLAMATÓRIAS
4) ONCOLOGIA DERMATOLÓGICA

1) LESÕES ELEMENTARES

CONCEITOS INICIAIS:

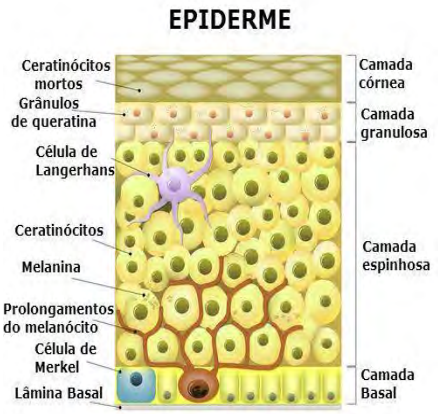
EPIDERME → ORIGEM ECTODÉRMICA

DERME → ORIGEM MESENQUIMAL

A pele não é uma camada única: ela é uma dupla camada (inclusive de dupla origem embriológica). A epiderme é de origem ectodérmica e a derme é de origem mesenquimal interna. As duas se sobrepõem e formam a pele, o órgão mais extenso do nosso organismo.

EPIDERME: CAMADA BASAL > ESPINHOSA > GRANULOSA > CÓRNEA

→ PRINCIPAL TIPO CELULAR: QUERATINÓCITOS!



A epiderme possui subdivisões! A espessura da epiderme é semelhante à de uma folha de papel A4. As células principais que vão compor a epiderme são os queratinócitos! Esse queratinócitos começam se originando na camada basal, a camada mais profunda da epiderme, e conforme eles vão se diferenciando, vão assumindo outras conformações e, de acordo com o seu aspecto, vai dando nome à diferentes camadas: basal, espinhosa, granulosa e córnea. Na córnea nós temos restos, temos queratina que vão promover uma defesa mais grosseira, formar uma grande barreira mecânica. A pele tem diversas funções: proteção, termorregulação... É a camada córnea, por exemplo, que nos diferencia de um anfíbio. Essas são as camadas básicas!

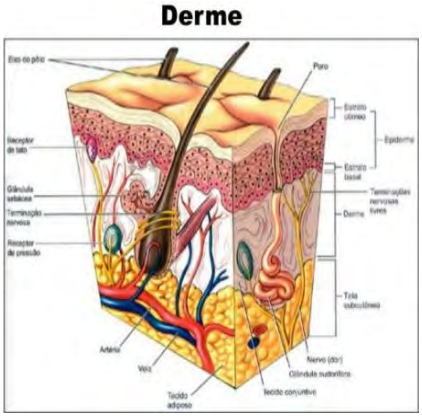
ENTRE AS CÉLULAS: DESMOSSOMOS

Essas células não ficam soltas! Se elas ficassem soltas, elas se descolam e o paciente começaria a fazer bolhas, desgarramento de pele (até existe doença que faz isso, vamos ver mais para frente). A estrutura que permite que essas células não fiquem soltas são os desmossomos!

OUTRAS CÉLULAS: MELANÓCITOS/LANGERHANS

Também temos as células produtoras do pigmento que nos protege dos raios UV, que são os melanócitos! Temos também as células de Langerhans, muito importantes para a nossa defesa. A pele tem uma importante função de proteção imunológica, já que serve de barreira mecânica contra vários patógenos.

DERME: PRESENÇA DE VASOS E FEIXES VASCULONERVOSOS!



PAPILAR → MAIS SUPERFICIAL

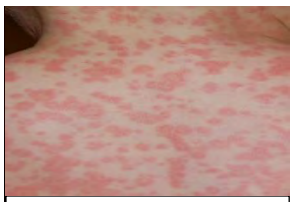
RETICULAR → MAIS PROFUNDA

Na epiderme nós temos células, mas não temos vasos, não temos estruturas nervosas... Todas elas estão mais profundamente, na derme! E a derme também não é uma estrutura única! Temos a derme mais superficial, que é a papilar, onde nós temos fibras colágenas mais finas; e a derme reticular, mais espessa, mais coesa, onde nós encontramos os feixes vasculonervosos, a origem dos anexos, os pelos... A derme ajuda na termorregulação, na sensibilidade... A pele é um órgão extremamente complexo!

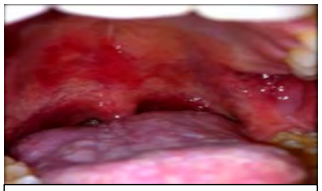
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CLASSIFICAÇÃO:

Podemos classificar as lesões elementares de acordo com 5 aspectos.



Exantema morbiliforme



Enantema

COR:

MANCHAS (OU MÁCULAS):

VASCULOSSANGUÍNEA:

→ **Eritema: desaparece à digitopressão**

-- **Enantema (mucosa)**

-- **Exantema ou rash (morbiliforme x escarlatiniforme)**

--- **Morbiliforme: áreas de eritema entremeadas de área sadia**

--- **Escarlatiniforme: áreas de eritema pouco entremeadas de área sadia**

Exantema escarlatiniforme

→ **Púrpura: não desaparece à digitopressão**

-- **Petéquia (< 1cm)**

-- **Equimose (> 1cm)**

-- **Víbice (formato serpentiforme)**

Petéquias

Equimoses

Víbices

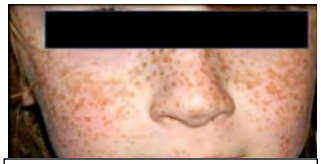
IMPORTANTE! PÚRPURA = PLAQUETOPENIA OU VASCULITE (PTI x HENOCH-SCHOLEIN)!

Púrpura é quando extravasa sangue para a pele! Para a prova existem dois grandes diagnósticos diferenciais! Se encontrei púrpura na prova, ou esse paciente tem plaquetopenia, ou ele tem uma vasculite! Isso vale principalmente para a prova de pediatria! Plaquetopenia na criança geralmente secundária a um quadro infeccioso de via aérea e que depois evolui com plaquetopenia e mais nada: PTI! E das vasculites, quem faz diagnóstico diferencial? Também é criança, mas as plaquetas não estão baixas e a púrpura geralmente está em áreas gravidade-dependentes, membros inferiores, nádegas, junto com artrite, artralgia, dor abdominal, nefropatia (semelhante à doença de Berger)... É a púrpura de Henoch-Scholein!

PIGMENTARES:

→ **Melanodérmica (hipercrômicas)**

→ **Leucodérmica (hipocrômicas)** = eféredes ou sardas (pacientes branquinhos, geralmente ruivos), vitiligo, estase da insuficiência venosa crônica.



Hipercrômica

Hipocrômica

SÓLIDAS:

Pápula (< 1cm)

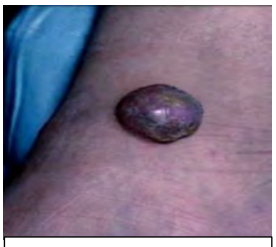
Nódulo (1-3cm)

Tumor (> 3cm)

Placa (platô) → quando cresce e cresce de uma forma mais extensa, se espalhando, fazendo um platô.

Pápulas

Nódulo



Tumor

Placa

LÍQUIDAS:

Serosa

→ **Vesícula (< 0,5cm)** → típica no herpes vírus.

→ **Bolha (> 0,5cm)**. "Alguns autores utilizam 1cm como parâmetro."

Vesículas

Bolha

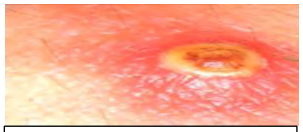
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Purulenta

→ **Pústula (< 1cm)**

→ **Abscesso (> 1cm)** → costuma ser circundado por um halo eritematoso

Pústula



Abscesso

Hematoma (sangue) → grande coleção sanguínea, diferente da púrpura

Hematoma

ESPESSURA:

Ceratose (camada córnea) = **mais comum em palmas/plantas** = característica mais esbranquiçada

Liquenificação = **espessamento com ↑sulcos** → comumente secundário à dermatite atópica (coça-inflama-coça-inflama → sulco se pronuncia).

Esclerose: endurecimento com ↑colágeno → alteração típica das colagenoses = infiltração cutânea com endurecimento (ex: esclerodermia).

Ceratose

Liquenificação

Esclerose

CONTINUIDADE:

Erosão → **perda de continuidade mais superficial (epiderme)** = geralmente cursa sem sequelas, sem cicatrizes.

Ulceração → **perda de continuidade mais profunda (derme)** = demoram mais para cicatrizar, podem gerar áreas de atrofia, cicatriz, sequela...

Erosão

Ulceração

2) DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS

HANSENÍASE

AGENTE CAUSADOR:

MYCOBACTERIUM LEPRAE

Hanseníase é uma doença importantíssima para a prova! Sem nenhuma novidade, o agente causador é uma micobactéria!

TRANSMISSÃO:

AÉREA

É uma doença muito parecida com tuberculose! Trata-se de uma micobactéria, não tem como ser muito diferente. Também é de transmissão aérea!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ALTA INFECTIVIDADE/BAIXA PATOGENICIDADE

A maior parte da população não adoece! O germe é de baixa patogenicidade! Agora... Aquele paciente que é bacilífero consegue contaminar muitos! É uma doença de alta infectividade! Por isso, é sempre importante avaliar os contactantes domiciliares do paciente com hanseníase. É igual a tuberculose!

INCUBAÇÃO PROLONGADA (MÉDIA: 2-7 ANOS)

O que a gente pode marcar de diferente da tuberculose é que o germe da micobactéria leprae é mais indolente... Replica de forma mais lenta, demora mais para gerar manifestações... Tem um tempo de incubação muito maior! O tempo de incubação média chega em 2-7 anos! E qual a importância disso? Se eu descobri a hanseníase em mim nesse exato momento, vou ter que buscar todas as pessoas que entraram em contato comigo nos últimos 5 anos para avaliar elas! Outra coisa: é muito difícil a gente encontrar hanseníase em crianças mais jovens (geralmente começamos a observar a partir dos 15 anos), apesar de isso estar em uma crescente ultimamente. O Brasil tem diminuído as taxas da doença, mas ainda não atingiu os seus objetivos com a OMS. Diante disso, atualmente até existe um programa específico voltado para identificar a hanseníase em pacientes mais jovens.

TIPOS DE LESÃO:

O bacilo da hanseníase prefere áreas mais frias, mais distantes, mais periféricas... Lobo da orelha, cotovelo, áreas cutâneas mais distantes... Ou vai pegar células de Schwan, nervo periférico... Essa é a ideia dele! A partir daí, podemos ter dois diferentes tipos de lesão!

PELE: LESÃO + ALTERAÇÃO DE SENSIBILIDADE

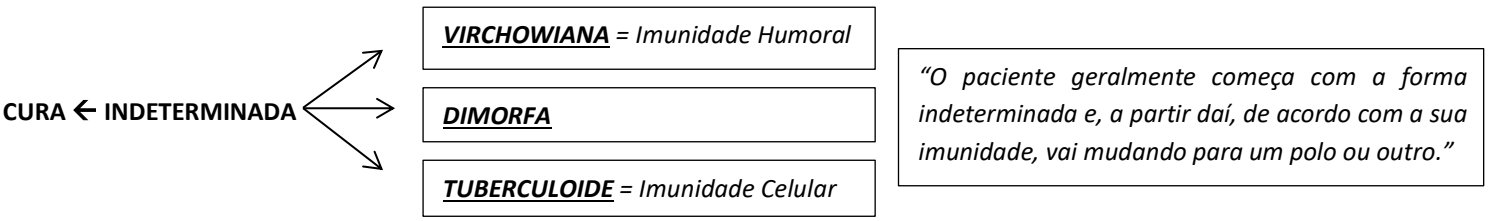
É o tipo de lesão mais característico. O paciente tem uma lesão que tipicamente cursa com alteração de sensibilidade.

NERVO PERIFÉRICO: ESPESSAMENTO OU NEUROPATIA

Normalmente as pessoas se apegam muito a lesão cutânea, até porque em determinadas formas da doença pode haver deformidades, uma repercussão social grande, porém... O aspecto funcional mais importante não é nem a lesão cutânea! O aspecto funcional mais importante, gerador de incapacidades, é a lesão do nervo periférico! Pode levar a desde um espessamento, detectado no exame físico, até mesmo uma neuropatia mais importante, com perda, incapacidade funcional. Por isso, todo paciente com hanseníase deve passar por um exame dermatoneurológico.

QUADRO CLÍNICO:

Vamos começar a entender... O paciente foi infectado pelo mycobacterium. É comum de acontecer? Sim! Em áreas de aglomeração, como é um germe de alta infectividade isso acontece. A maioria que teve o contato, entretanto, não adoece! Aproximadamente 10% destes não conseguem brigar com o bacilo e passam a adoecer. Depois de muito tempo, meses (até anos) depois, eles passam a adoecer. E como funcionaria esse quadro clínico? Vamos começar a organizar...



Primeira coisa a entender: pode ser que você encontre um paciente com hanseníase no ambulatório de neurologia. Porém, os pacientes que iniciam hanseníase com a forma neural pura não é o comum! Geralmente, a primeira coisa que acontece é a lesão cutânea! E é uma lesão que pode se apresentar de várias maneiras! Não existe uma lesão específica da hanseníase!

GERALMENTE COMEÇA COM A FORMA INDETERMINADA → O RESTANTE DO CAMINHO DEPENDE DA IMUNIDADE!

Normalmente, o que mais acontece no início é o paciente se apresentar com uma mácula mais hipocrômica, que é conhecida como a forma indeterminada. Alguns indivíduos vão pegar e vão curar espontaneamente! Vão desenvolver uma imunidade e vão conseguir curar. Agora... Naqueles que vão adoecer, de acordo com o perfil imune que eles tenham, vão poder migrar para uma ou outra forma de apresentação.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

IMUNIDADE CELULAR ADEQUADA → FORMA TUBERCULOIDE! PREDOMÍNIO TH1

Vamos entender... O bacilo vai se estabelecer no meio intracelular. Ele fica protegido lá dentro da célula. Então, os anticorpos que são gerados não vão encontrar bacilo na periferia, vão ser pouco eficazes. Células muito mais importantes para matar esses bacilos são células que vão atacar essas células que estão infectadas (imunidade celular)! Então, o paciente que tem uma imunidade celular adequada vai ser o paciente que vai desenvolver a hanseníase tuberculoide.

IMUNIDADE HUMORAL → FORMA VIRCHOWIANA! PREDOMÍNIO TH2

No outro polo, aquele paciente que tem uma imunidade celular mais fraca, que não consegue brigar contra o bacilo, vai ter o polo que nós chamamos de virchowiano ou lepromatoso. A imunidade acaba sendo desenvolvida a custas de anticorpos (humoral).

"EM CIMA DO MURO" → FORMA DIMORFA!

Repare que isso é fixo, é estático! Tem gente que vai fazer a tuberculoide, tem gente que vai fazer a virchowiana! Eles não mudam! O paciente não era tuberculoide e depois virou virchowiano! Eles normalmente têm esse perfil mais estático! O que acontece é que tem alguns pacientes que tem a forma 'em cima do muro', que 'não estão nem para uma e nem para outra', que não são nem tuberculoide e nem virchowiana. Esses pacientes são aqueles que tem a forma dimorfa ou boderline! E esses pacientes são os pacientes instáveis! Eles podem migrar para uma forma ou outra!

INDETERMINADA:

MÁCULA HIPOCRÔMICA, SEM PELO, ↓SENSIBILIDADE

Tipicamente o paciente apresenta uma lesão ali próxima ao cotovelo (uma área de pele mais fria, mais distante), que vai gerar uma certa atrofia, uma certa alteração sensitiva... Então, tipicamente, é uma mácula hipocrômica sem pelo e com alteração de sensibilidade.

BACILOSCOPIA NEGATIVA

Não existe uma grande proliferação bacilar. Tipicamente, nós esperamos que esse paciente tenha uma baciloscopia negativa. Nessa forma inicial (indeterminada), ainda não há uma 'explosão' de bacilos. Baciloscopia negativa!

TUBERCULOIDE:

PLACA ERITEMATOSA/HIPOCRÔMICA, ↓SENSIBILIDADE

Repare agora a forma tuberculoide... Totalmente diferente! Na forma tuberculoide houve uma briga! Se houve uma briga, teve reação, teve inflamação, vermelhidão! Geralmente é uma lesão em pequenos números, já que o bacilo tá isolado, tá organizado. É uma forma mais eritematosa. Nós encontraremos uma placa eritematosa, ainda com alteração sensitiva, podendo, obviamente, ter uma ou outra alteração hipocrômica, um centro mais hipocrômica. Mas o que importa é que a lesão é bem definida. Repare que as bordas estão bem definidas!

BACILOSCOPIA NEGATIVA

Como as lesões estão muito bem controladas e existe uma imunidade boa contra o bacilo, também esperamos encontrar uma baciloscopia negativa! O motivo é simples: eu "briguei bem" contra o bacilo! Ele prolifera pouco... Não costuma ultrapassar 5 lesões.

Indeterminada

Tuberculoide

Tuberculoide

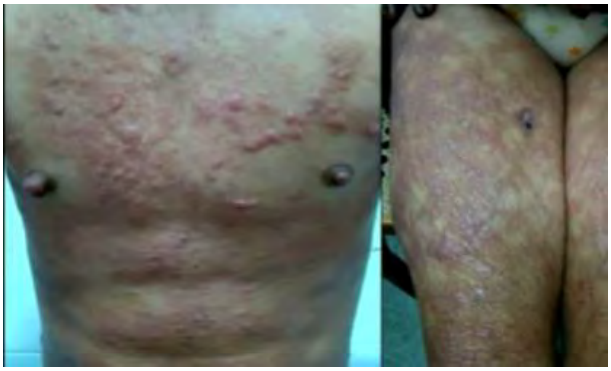
Tuberculoide

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

VIRCHOWIANA:

PLACA ERITEMATOSA INFILTRATIVA DIFUSA, NÓDULOS...

Compare agora com a forma virchowiana... Aqui o que existe é uma grande infiltração cutânea! Não existe nenhuma delimitação... Pelo contrário! Existe infiltração, formação de edema, de nódulos... Então, nós encontraremos lesões eritematosas infiltrativas, difusas, nodulares...



BACILOSCOPIA POSITIVA

Essa é a forma que o bacilo se prolifera "livre, leve e solto"! Essa é a forma em que nós tipicamente encontraremos a baciloscopia positiva! O bacilo cresce, prolifera, e não há um controle contra a sua disseminação. São aquelas lesões que a gente vai encontrar como as MAIS DEFORMANTES, com mais deformidades cutâneas! Repare a infiltração em tronco, abdome, membros inferiores... Repare que pode até necrosar... O paciente passa a ter também a famosa MADAROSE, fica com a pele oleosa...

DIMORFA:

PLACA ERITEMATOSA PLANA COM CENTRO CLARO

Olha a forma dimorfa... Repare que ela não é a virchowiana, mas também não é a tuberculoide! Ela geralmente apresenta lesões em um número maior (geralmente mais de 5) e fica ali em cima do muro: fica meio rósea, fica entre o eritematoso e o hipocrômico... Então, nós encontraremos aqui uma placa eritematosa com centro claro, porque ela fica ali em cima do muro. Parece tuberculoide, mas tem muitas lesões!

BACILOSCOPIA POSITIVA

Normalmente, no paciente dimórfico, nós esperamos encontrar bacilos! A baciloscopia é positiva! Mas repare... Nem tão positiva quanto a forma virchowiana! Mas comparando com a forma tuberculoide, são esperados mais bacilos nesse paciente! A tendência é uma baciloscopia positiva, mesmo que em menor proporção!

E O TESTE DE SENSIBILIDADE?

Qual o paciente que a gente guarda? É o paciente que geralmente se apresenta inicialmente com uma lesão cutânea que tem alteração de sensibilidade!

TÉRMICA > DOLOROSA > TÁTIL

Normalmente, essa sensibilidade é perdida numa sequência! O diabetes, por exemplo, gosta de pegar a sensibilidade mais profunda... Com a neuropatia, costuma afetar a sensibilidade vibratória, tátil. Quando a gente fala de hanseníase, existe uma perda mais importante da sensibilidade superficial!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

MONOFILAMENTOS DE SEMMES-WEINSTEIN

O ideal, no mundo perfeito, é que tivéssemos tubos de ensaio para verificar a perda da sensibilidade térmica, um algodãozinho, estruturas pontiagudas... Como não tem muito isso na prática, o que temos no dia-dia é a avaliação sensitiva a partir de monofilamentos de Nylon padronizados com diferentes colorações e diferentes pressões que devem ser exercidas para que eles sejam dobrados, envergados. Cada um tem uma cor e cada um tem uma espessura. Você pressiona até envergar... Isso nos ajuda inclusive a acompanhar o paciente ao longo do tempo!

Características			
Clínicas	**Baciloscópicas**	**Formas clínicas**	**Classificação operacional**
Áreas de hipo ou anestesia, parestesias, manchas hipocrômicas e/ou eritemato-hipocrômicas, com ou sem diminuição da sudorese e rarefação de pelos.	Negativa	Indeterminada (HI)	Paucibacilar (PB)
Placas eritematosas, eritemato-hipocrômicas, até 5 lesões de pele bem delimitadas, hipo ou anestésicas, podendo ocorrer comprometimento de nervos.	Negativa	Tuberculoide (HT)	
Lesões pré-foveolares (eritematosas planas com o centro claro). Lesões foveolares (eritematopigmentares de tonalidade ferruginosa ou pardacenta), apresentando alterações de sensibilidade.	Positiva (bacilos e globais ou com raros bacilos) ou negativa	Dimorfa (HD)	Multibacilar (MB)
Eritema e infiltração difusos, placas eritematosas de pele infiltradas e de bordas mal definidas, tubérculos e nódulos, madarose, lesões das mucosas, com alteração de sensibilidade.	Positiva (bacilos abundantes e globias)	Virchowiana (HV)	

PRINCIPAIS SÍNDROMES DE NERVO PERIFÉRICO
ULNAR: mão em garra e atrofia de interósseos
MEDIANO: mão do pregador
ULNAR + MEDIANO: mão simiesca ou garra completa
RADIAL: queda do punho
RAMO TRIGEMINAL DO FACIAL: lagoftalmo
FIBULAR COMUM: queda do pé
TIBIAL POSTERIOR: mal perfurante plantar (figura abaixo), deformidade em garra de artelhos

DIAGNÓSTICO:

CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO!

- Em caso de dúvida, pode-se lançar mão de provas complementares, que são o **TESTE DA HISTAMINA** (ausência do eritema secundário) e da **PILOCARPINA** (surge anidrose em vez de sudorese).
- O **antígeno glicolípide fenólico-1 (PGL-1)** é específico do M. leprae e leva a formação de anticorpos das classes IgG e IgM. Níveis aumentados do anti-PGL-1 têm sido descritos na hanseníase virchowiana e tendem a decrescer com o tratamento específico. Por outro lado, na hanseníase tuberculoide não há resposta desses anticorpos.

Diferente da tuberculose, a gente não identifica esse bacilo no escarro! A gente identifica pegando esse bacilo de áreas de extremidade e frias, pegando eles da linfa... Isso exige treinamento, existe técnica... Não é tão fácil como no escarro! Nós utilizamos o lóbulo da orelha, os cotovelos... E a partir dessa linfa nós podemos identifica o bacilo! E se não souber ou não tiver como fazer? A gente vai atrasar o diagnóstico por conta disso? De jeito nenhum... Então, aqui a gente não precisa da baciloscopia para fechar o diagnóstico! O caso de hanseníase vai ser definido pra gente com a presença de um desses achados:

(1 ACHADO)

→ **LESÃO DE PELE COM ALTERAÇÃO DE SENSIBILIDADE**

No Brasil, alteração cutânea com alteração sensitiva é hanseníase até que se prove o contrário e eu estou autorizado a tratar!

→ **ACOMETIMENTO DE NERVO PERIFÉRICO**

Aquele paciente que se apresenta com uma neuropatia periférica a princípio sem nenhuma causa estabelecida, nada muito definido, com ou sem espessamento, também vai ser tratado para hanseníase!

→ **BACILOSCOPIA POSITIVA (LINFA OBTIDA DE PELO MENOS 4 LOCAIS - LÓBULOS DA ORELHA/COTOVELOS/LESÕES CUTÂNEAS)**

Se tiver disponível, ótimo... Mas não é fundamental!

E O TESTE DE MITSUDA (imunidade celular)? EM DESUSO...

	Indeterminada (I)	Tuberculóide (T)	Borderline (B)	Virchoviana (V)
Reação de Mitsuda*	positiva ou negativa	fortemente positiva	negativa a positiva fraca	negativa
Baciloscopia	negativa	negativa	positiva a raros bacilos	positiva

Lembra que na tuberculose a gente tinha um teste para verificar se o paciente já tinha sido infectado? O PPD! Aqui nós também temos um teste equivalente que vai avaliar se o paciente já teve contato ou não e se ele consegue brigar ou não contra o bacilo! É o teste de Mitsuda, que avalia a imunidade celular! Porém... A acurácia é inferior ao PPD lá na tuberculose. É exatamente por isso que é um teste que vem caindo em desuso. Nos ajuda muitas vezes a identificar um perfil de reação que o paciente faz. Exemplo: aquela pessoa que tem uma hanseníase mais tuberculoide é porque tem imunidade celular (espero que venha positivo). Na hanseníase virchowiana, que tem a imunidade humoral, é negativo!

*Se na prova aparecer o termo "**GLOBIAS**" = **muitos bacilos**!*

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TRATAMENTO:

CLASSIFICAÇÃO	FORMA CLÍNICA	TRATAMENTO
PAUCIBACILAR ≤ 5 LESÕES	**INDETERMINADA** **MANCHA HIPOANESTÉSICA**	**RIFAMPCINA 600MG 1X/MÊS** **DAPSONA 100MG 1X/MÊS + 100MG/DIA**
	TUBERCULOIDE **PLACA ERITEMATOSA INDETERMINADA** *Tende a ter BACILOSCOPIA NEGATIVA!*	**CLOFAZIMINA 300MG 1X/MÊS + 50MG/DIA** **6 DOSES SOB SUPEVISÃO (ATÉ 9 MESES)** "São **6 MESES** de tratamento, podendo chegar até 9 meses!"
MULTIBACILAR > 5 LESÕES	**DIMORFA/BODERLINE** **VARIAÇÃO...** *Tende a ter BACILOSCOPIA POSITIVA!*	**IDEM** **12 DOSES SOB SUPERVISÃO (ATÉ 18 MESES)**
	VIRCHOWIANA **INFILTRAÇÃO DIFUSA**	"São **12 MESES** de tratamento, podendo chegar até 18 meses."

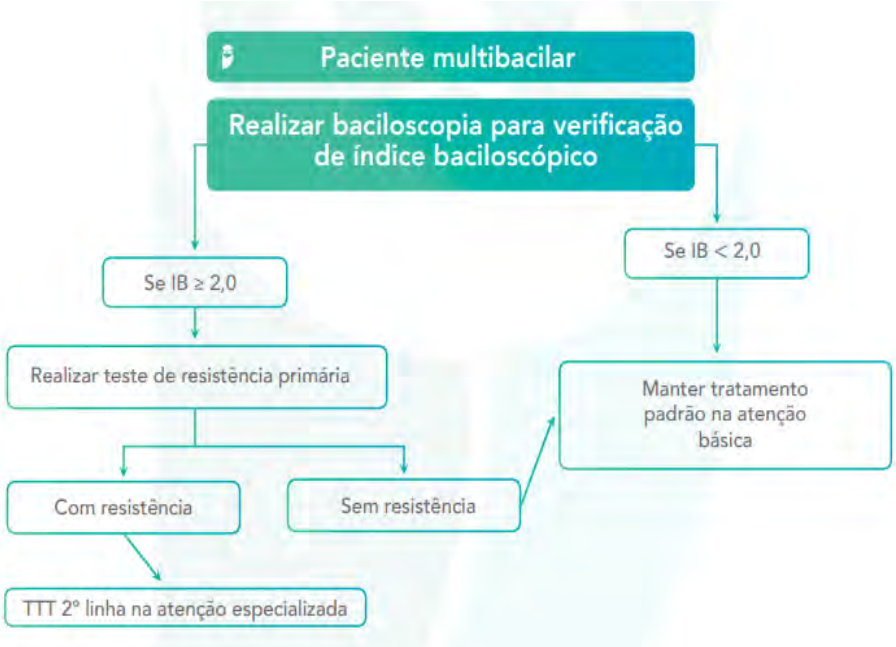
A GRANDE DROGA DO ESQUEMA É A RIFAMPCINA!

Resistência às drogas do esquema geralmente não é problema!

A grande droga, assim como na tuberculose, é a rifampcina! É micobactéria... E a resistência? É diferente! Na hanseníase não se espera resistência! O paciente que está tratando para tuberculose tem que estar sempre atento para recidiva de doença, porque é relativamente comum ele ter resistência e ter recidiva da doença. Na hanseníase não é assim! Quando isso acontece, acontece depois, mais de 5 anos depois, numa nova reinfecção, mas não é o caso a se esperar! Em tuberculose eu penso mais em resistência! Aqui, não! Por isso, eu não preciso de uma quarta droga, a terapia é no máximo tríplice (com o esquema baseado na rifampcina)!

O TRATAMENTO É BASEADO DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL (NÚMERO DE LESÕES)!

A gente não trata de acordo com a forma clínica! É algo mais objetivo! A gente vai caracterizar de uma forma mais simples em paucibacilar e multibacilar! E apesar do nome, não confunda! Não definimos se é pauci ou multibacilar pela baciloscopia! Lembre que a baciloscopia não é fundamental para o diagnóstico! A gente utiliza a classificação operacional, de acordo com o número de lesões!



Fluxograma: ESTRATÉGIA MED

Desde 2022, com a mudança do protocolo, quando realizamos o diagnóstico de hanseníase multibacilar, devemos realizar o **ÍNDICE BACILOSCÓPICO** (avaliar quantidade de bacilos pela baciloscopia). Se esse índice for menor que 2, devemos realizar o tratamento normalmente. Caso esse índice seja maior ou igual a 2, devemos realizar teste de detecção de M. leprae resistente a antimicrobianos. Caso não haja resistência, o tratamento é o mesmo com as três drogas. Caso haja resistência, devemos encaminhar para o atendimento especializado, para avaliação de melhor esquema alternativo.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

REAÇÕES HANSÊNICAS:

OCORREM POR EXACERBAÇÃO DE UMA REAÇÃO IMUNE → PODEM ESTAR PRESENTES ANTES, DURANTE OU APÓS O TRATAMENTO!

O que eu tenho que avaliar é que esse paciente, ao longo da doença, de forma independente do tratamento, pode ter exacerbações das suas reações imunes! Lembre que nós temos o paciente no polo tuberculoide e o paciente no polo virchowiano. Então, esse paciente, de forma independente, antes, durante ou depois do tratamento, pode ter exacerbações das suas reações imunes! Se o paciente tem uma lesão cutânea, essa lesão, por algum motivo, se acentua; se não tinha, agora passa a ter uma lesão neurológica associada... Tudo isso por conta de exacerbação do sistema imune! A gente diz que esses pacientes tiveram as chamadas REAÇÕES HANSÊNICAS! E existem dois polos, né? Tuberculoide e virchowiano. Então, existem duas reações hansênicas! Tipo 1 (ou reversa), muito mais clássica da hanseníase tuberculoide; e tipo 2 (ou eritema nodoso), mais clássica dos pacientes com a forma virchowiana.

TIPO 1 (OU REAÇÃO REVERSA)

Em geral entre 2 e 6 meses de tratamento!

LESÃO CUTÂNEA + NÍTIDA. As lesões cutâneas vão se tornar mais exacerbadas, mais delimitadas, mais nítidas!

REAÇÃO CELULAR... PAUCIBACILAR. É uma reação CELULAR, tipicamente dos pacientes que são paucibacilares!

LESÕES CUTÂNEAS AGUDIZADAS, PIORA DA NEUROPATIA. Olha como as lesões ficam muito mais marcantes... Então, são lesões cutâneas agudizadas! É comum que por essa reação imune exacerbada, também ocorra mais lesão neural! Há piora da neuropatia... Tudo relacionado à imunidade celular!

TRATAMENTO: PREDNISONA 1-1,5MG/KG/DIA. Se houve exacerbação da reação imune, a ideia é imunossuprimir! Para reação celular, o corticoide é uma excelente opção! Faço corticoide em dose imunossupressora: 1-2mg/kg/dia.

TIPO 2 (OU ERITEMA NODOSO):

Em geral após 6 meses de tratamento!

NÓDULO SC ERITEMATOSO (TIPO 2 = 2 NOMES = ERITEMA NODOSO). É caracterizada pela formação de eritemas, de úlceras, de nódulos dolorosos que podem inclusive ulcerar! São nódulos subcutâneos, os chamados eritemas nodosos! Tipo 2 = 2 nomes = eritema nodoso!

IMUNOCOMPLEXOS... MULTIBACILAR. É uma reação por ANTICORPOS, promovida por imunocomplexos, com os pacientes tipicamente multibacilares!

NÓDULOS SUBCUTÂNEOS (QUE PODEM ULCERAR), ORQUITE, GLOMERULONEFRITE, DOR ARTICULAR. Além dos nódulos subcutâneos, pela deposição de imunocomplexos, também podemos ter outros episódios como a orquite (ou orquiepididimite), glomerulonefrite, artralgia... Tudo relacionado à imunidade humoral!

TRATAMENTO: TALIDOMIDA (100-400MG/DIA) > CORTICOIDE (1-1,5MG/KG/DIA). O corticoide é bom para reação celular, mas não necessariamente para imunocomplexos! A escolha inicial aqui é a talidomida! Só que a gente sabe que ela tem as duas contraindicações (como a gestação). Nesses casos, podemos usar o corticoide ou, ainda, como alternativa, a pentoxifilina como terceira opção.

→ **QUANDO REAÇÃO INFLAMATÓRIA IMPORTANTE = TALIDOMIDA + CORTICOIDE**. Quando esses achados de neurite, orquite, lesão ocular... É bom que também se faça corticoide para esse paciente!

IMPORTANTE!

NÃO PRECISA INTERROMPER OU REINICIAR O TRATAMENTO!

Essas reações são independentes do tratamento! Elas podem aparecer antes, durante e depois! Então, quando aparece uma lesão dessas, muita gente pensa que isso foi por conta do tratamento e suspende! Não é pra fazer isso! Não precisamos interromper e nem mesmo reiniciar o tratamento! A gente apenas acrescenta as drogas do tratamento!

RECIDIVA: trata-se da situação em que o paciente **COMPLETA O TRATAMENTO COM SUCESSO** e, depois, **DESENVOLVE NOVOS SINAIS E SINTOMAS DA DOENÇA!** É um evento **RARO** naqueles tratados regularmente e geralmente ocorre **5 ANOS APÓS A ALTA**. Mesmo assim, é importante o diagnóstico diferencial com as reações hansênicas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CONTROLE: as principais medidas de vigilância compreendem notificação, descoberta de casos e tratamento específico, e investigação de contatos. Para fins operacionais, define-se como:

- **CONTATO DOMICILIAR:** toda e qualquer pessoa que resida ou tenha residido, conviva ou tenha convivido com o doente de hanseníase, no âmbito domiciliar, nos últimos 5 anos anteriores ao diagnóstico da doença, podendo ser familiar ou não. Atenção especial deve ser dada aos familiares do caso notificado, por apresentarem maior risco de adoecimento, mesmo não residindo no domicílio do caso. Devem ser incluídas, também, as pessoas que mantenham convívio mais próximo, mesmo sem vínculo familiar, sobretudo, aqueles que frequentem o domicílio do doente ou tenham seus domicílios frequentados por ele;

- **CONTATO SOCIAL:** toda e qualquer pessoa que conviva ou tenha convivido em relações sociais (familiares ou não), de forma próxima e prolongada com o caso notificado. Os contatos sociais que incluem vizinhos, colegas de trabalho e de escola, entre outros, devem ser investigados de acordo com o grau e tipo de convivência, ou seja, aqueles que tiveram contato muito próximo e prolongado com o paciente não tratado.

OBS: embora a quimioprofilaxia com rifampcina para hanseníase ainda não conste em nenhum dos documentos oficiais do MS como rotina na prevenção de hanseníase, em 2015 o CONITEC lançou um relatório recomendando a incorporação da quimioprofilaxia (ou profilaxia pós-exposição – PEP) de contato de doentes com hanseníase com **RIFAMPCINA 600MG** (2cp de 300mg) em **DOSE ÚNICA**, a ser administrado no segundo mês de tratamento do caso índice.

Episódios reacionais	Tipo 1 Reação reversa (RR)	Tipo 2 Eritema nodoso hansênico (ENH)
Formas clínicas	**Paucibacilar**	**Multibacilar**
Início	Antes do tratamento com poliquimioterapia (PQT) ou nos primeiros 6 meses do tratamento; pode ser a primeira manifestação da doença.	Pode ser a primeira manifestação da doença; pode ocorrer durante ou após o tratamento com PQT.
Causa	Processo de hiper-reatividade imunológica, em resposta ao antígeno (bacilo ou fragmento bacilar).	Processo de hiper-reatividade imunológica, em resposta ao antígeno (bacilo ou fragmento bacilar).
Manifestações clínicas	Aparecimento de novas lesões que podem ser eritemato-infiltradas (aspecto erisipeloide). Reagudização das lesões antigas. Dor espontânea nos nervos periféricos Aumento ou aparecimento de áreas hipo ou anestésicas.	As lesões preexistentes permanecem inalteradas; há aparecimento brusco de nódulos eritematosos, dolorosos à palpação ou até mesmo espontaneamente, que podem evoluir para vesículas, pústulas, bolhas ou úlceras.
Comprometimento sistêmico	Não é frequente.	É frequente; apresenta febre, astenia, mialgias, náuseas (estado toxêmico) e dor articular.
Fatores associados	Edema de mãos e pés; aparecimento brusco de mão em garra e 'pé caído'.	Edema de extremidades - irite, epistaxes, orquite, linfadenite, neurite -; comprometimento gradual dos troncos nervosos.
Hematologia	Pode haver leucocitose.	Leucocitose com desvio à esquerda, e aumento de imunoglobulinas; anemia.
Evolução	Lenta, podem ocorrer sequelas neurológicas e complicações, como abcesso de nervo.	Rápida, o aspecto necrótico pode ser contínuo, durar meses e apresentar complicações graves.

Muito importante!

Diferenças entre Reações e Recidivas

Características	Reação reversa	Recidiva
Intervalo de tempo	Ocorre geralmente durante a quimioterapia ou dentro de seis meses após ter completado o tratamento (mas também em casos não tratados).	Ocorre normalmente muito depois de terminada a quimioterapia, em geral depois de um intervalo de 1 ano.
Velocidade de Aparecimento	Rápida, inesperada.	Lenta, gradual, insidiosa.
Condição geral	Às vezes mal-estar geral e febre.	Geralmente sem distúrbios sistêmicos.
Lesões antigas	Algumas ou todas tornam-se eritematosas, brilhantes, quentes e dolorosas, com infiltração.	Algumas podem apresentar bordas eritematosas.
Lesões novas	Em geral várias.	Poucas
Ulceração das Lesões	Muitas vezes as lesões agravam-se e ficam ulceradas.	Raramente
Regressão	Com atrofia da pele (como pergaminho) e descamação.	Não há descamação
Neurite	Muitos nervos podem ser envolvidos rapidamente, ocorrendo dor e perda de sensibilidade e perturbações motoras (até abscessos nos nervos).	Pode ser limitada a um único nervo; perturbações motoras ocorrem muito lentamente.
Resposta a Esteroides	Excelente (geralmente a reação acaba dentro de alguns meses).	Não é importante

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

AGENTE ETIOLÓGICO:

L. BRAZILIENSIS/AMAZONENSES/GUYANENSI (PROTOZOÁRIO).

A leishmaniose visceral (calazar) nós vimos no bloco de infectologia em síndromes febris. Se na leishmaniose visceral a gente lembra sempre da leishmania chagasi, aqui a gente vai sempre lembrar dessas outras!

TRANSMISSÃO:

VETOR: FLEBOTOMÍNEOS (LUTZOMYIA)

RESERVATÓRIO: ANIMAIS

INCUBAÇÃO: 1-3 MESES

A forma de transmissão é semelhante ao calazar, já que é uma transmissão vetorial. O flebotomíneo é o grande vetor. O gênero é o da lutzomyia. Assim como no calazar, a gente tem os animais como grandes reservatórios... A gente pensa nos cães, aquela história... O quadro é um pouco mais arrastado quando comparado ao quadro cutâneo gerado por infecção bacteriana. O tempo de incubação é de 1-3 meses.

CLÍNICA:

PÁPULA → ÚLCERA → VEGETAÇÃO | Obs: a orofaringe também pode ser acometida.

A primeira coisa que a gente encontrar vai ser uma pápula, que vai se transformando ao longo do tempo, necrosando, ulcerando, até se tornar uma vegetação. É nessa lesão ulcero-vegetante que a gente encontra um grande diagnóstico diferencial.

PLECT (lesão ulcerada e/ou vegetante) → **PARACOCO, LEISHMANIA, ESPOROTRICOSE, CROMOMICOSE/CARCINOMA ESPINOCELULAR, TUBERCULOSE.**

O que é o PLECT? É o diagnóstico diferencial de lesões ulceradas e vegetantes. Aqui nós encontraremos algumas doenças clássicas e outras nem tão clássicas assim!

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR DIFUSA → SEMELHANTE À HANSENÍASE VIRCHOWIANA

A lesão característica da leishmaniose é exatamente essa: uma pápula que ulcera, vegeta em alguns casos... Lesões cutâneas essas, mais restritas e que podem pegar pele, pegar mucosa... Agora... Alguns pacientes tem uma dificuldade muito grande em fazer o controle dessas lesões. Geralmente eles não têm um sistema imune muito adequado contra a leishmania, que consegue se proliferar, gerando lesões cutâneas mais difusas, acometimento mucoso mais importante e, inclusive, por conta desse perfil mais infiltrativo e deformante, ela pode fazer diagnóstico diferencial com a hanseníase virchowiana. É a forma difusa, a forma daquele paciente que não tem uma imunidade boa contra a leishmania!

LESÃO DE BORDA AUMENTADA, EMOLDURADA, INDOLOR...

Guarde duas características principais da lesão: ela tem uma borda aumentada, emoldurada (inclusive é conhecida como 'lesão em moldura de quadro') e é tipicamente indolor! E isso é interessante! A lesão às vezes é horrorosa e não dói absolutamente nada! Pode aparecer em vários lugares, MMSS, fazendo diagnóstico diferencial com úlcera de MMII, pálpebra, mucosa, podendo fazer estomatite, fazer atrofia em casos mais graves... Vai depender do local da inoculação!

Repare na última foto que a lesão pelo paracoco se assemelha bastante: úlcera vegetante com acometimento mucoso. No paracoco, inclusive, por esse acometimento de mucosa, é descrita uma estomatite característica: estomatite boriforme.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

DIAGNÓSTICO:

EXAME DIRETO/CULTURA (NNN)/SOROLOGIA/PCR

Como qualquer doença parasitária, a preferência vai ser sempre 'achar o bicho'. Então, o exame direto é o método de escolha! Para nos auxiliar, podemos colocar em meio de cultura (o meio clássico para a leishmania é o meio NNN) e eventualmente podemos utilizar a sorologia para pesquisa de anticorpos e saber se já houve contato ou não com o parasito.

REAÇÃO DE MONTENEGRO POSITIVA (EXCETO NA DIFUSA)

Para avaliar a resposta contra o agente, a presença de imunidade contra o agente! Para agentes intracelulares, como é o caso da leishmania, é bom que a gente tenha uma imunidade celular adequada! Já vimos um teste que avalia imunidade celular: Mitsuda! Só que era um teste com aplicabilidade baixa para a hanseníase! Aqui, existe a intradermoreação de Montenegro! Então, PPD, Mitsuda e Montenegro são testes equivalentes! Avaliam a imunidade contra determinado patógeno! Se existe uma agressão cutânea, se existe uma úlcera, sinal de que a imunidade está presente, pois o sistema imune brigou contra a leishmania. Isso é diferente do calazar! No calazar o paciente não criava imunidade e a leishmania se expandia, fazendo a forma visceral. Então, tipicamente, a reação de Montenegro é negativa no calazar! Aqui, não! Aqui existe briga! A reação é positiva! Agora... Na forma difusa, entretanto, a reação de Montenegro pode vir negativa, já que a imunidade não é boa para reagir contra a leishmania.

TRATAMENTO:

ANTIMONIAL PENTAVALENTE (GLUCANTIME 15-20MG/KG/DIA POR 10-30 DIAS/ANFOTERICINA B/PENTAMIDINA

Mesma coisa lá no calazar... Vamos usar o antimonial pentavalente (glucantime). Em imunodeprimidos, formas mais graves, a gente opta pela anfotericina B. Pentamidina também é outra opção.

MICOSES CUTÂNEAS

Existem algumas micoses que são mais superficiais, que pegam epiderme... E existem algumas mais profundas, que pegam derme, subcutâneo.

SUPERFICIAIS:

PTIRÍASE VERSICOLOR:

AGENTE:

M. FURFUR ('NÃO INFLAMA')

É um fungo que não consegue nem mesmo invadir a camada córnea! É muito superficial, não faz inflamação, não promove nada! É um fungo que geralmente a gente tem como saprófita e que gosta de áreas sebáceas! A ideia que a gente tem que guardar é que ele não promove inflamação! É o mais superficial de todos!

CLÍNICA:

MÁCULA CONFLUENTE COM DESCAMAÇÃO FINA (UNHA/SINAL DE ZILERI)

A lesão não é inflamatória, mas esse fungo produz um ácido que impede a produção de melanina! Tipicamente, ocorre uma alteração da coloração, com uma mácula que pode ser hipocrômica, mas que algumas vezes pode assumir uma coloração mais acastanhada ou até mesmo mais avermelhada... Diversas colorações! São máculas que tendem a confluir! E como é muito superficial, ocorre uma descamação furfurácea, fina. Essa descamação pode ser desencadeada pela unha (esfregando a lesão) ou fazendo uma espécie de tração (esticando a pele), configurando o sinal de Zileri.

GLÂNDULA SEBÁCEA: FACE, PESCOÇO, MMSS, TRONCO PROXIMAL (POUPA MUCOSA, PALMA...)

É um fungo que tende se apresentar após a puberdade, quando as áreas sebáceas estão mais desenvolvidas! Pode pegar face, pescoço, MMSS. Tipicamente, vai palpar mucosas, região palmo-plantar... Se pegar, fala contra ptiríase versicolor! Ela gosta de áreas sebáceas! Regiões mais altas!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

DIAGNÓSTICO:

CLÍNICO/KOH

Normalmente é um diagnóstico clínico. O que a gente pode utilizar para ajudar é a lâmpada fluorescente (de Wood) e também pode ter uma visualização com preparados com hidróxido de potássio.

TRATAMENTO:

IMIDAZÓLICO (TIO, ISO, CETOCONAZOL)

A ideia é que possamos utilizar drogas tópicas: os famosos derivados imidazólicos como o tioconazol, isoconazol, cetoconazol. É um tratamento bastante simples, nada mais do que isso.

TÍNEA:

Aqui a gente já começa a ter inflamação! Já atravessa a camada córnea! São as tíneas ou dermatofitoses! Aqui a gente já tem o acometimento propriamente dito da pele!

AGENTE:

MICROSPORUM, TRICO/EPIDERMOPHYTON = QUERATINOLÍTICOS

Esses fungos conseguem chegar à epiderme e degradar a queratina. Conseguem fazer inflamação! Existem 3 gêneros principais: o microsporum, tricophyton e o epidermophyton!

CLÍNICA E TRATAMENTO:

Não é uma lesão propriamente desencadeada pelo fungo, porque esse fungo não se aprofunda. Mas, ao atravessar a queratina e ao se apresentar a epiderme em si, ele deflagra uma resposta inflamatória, que gera uma lesão mais avermelhada, prurido... Lesões essas que começam mais definidas e depois uma vai juntando na outra! E exatamente por uma ficar 'montando na outra', vai surgindo um aspecto bocelado, desenhado, como se fosse de uma nuvem, um aspecto circinado! Se for na cabeça, essa lesão, essa placa eritematosa, pruriginosa, vai levar a uma alopecia mais localizada e também à uma descamação, por causa do acometimento da camada córnea.

T. CAPITIS: ALOPECIA FOCAL E DESCAMATIVA (PELO QUEBRADIÇO). TRATAMENTO: GRISEOFULVINA VO

Essa forma que dá na cabeça, que é a famosa tinea capitis, é muito mais difícil de tratar! Não adianta tratamento tópico... Questão clássica de prova: tem que fazer droga sistêmica (a de escolha é a griseofulvina VO).

T. CORPORIS: ERITEMA CIRCINADO ELEVADO E DESCAMATIVO, PRURIDO! TRATAMENTO: ANTIFÚNGICO IMIDAZÓLICO, TERBINAFINA, CICLOPIROX...

Para a tinea corporis, aí sim, podemos utilizar tratamento tópico com imidazólicos, terbinafina, ciclopirox... Existem várias opções!

Tínea capitis

Tínea corporis

Tínea cruris

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

SUBCUTÂNEAS:

Quais seriam as micoses subcutâneas, mais aprofundadas? PLECT!

ESPOROTRICOSE

JARDINEIRO... GATO... LINFANGITE EM ROSÁRIO. TRATAMENTO COM IODETO DE POTÁSSIO/ITRACONAZOL 3-6 MESES

Doença causada pelo Sporothrix schenckii! Existe a inoculação do fungo através de algum tipo de manipulação (classicamente sempre se citou os jardineiros), porém, os casos relacionados aos gatos também estão presentes. O que vai acontecer é que esse fungo gosta de seguir o trajeto linfático. E ao longo desse trajeto ele vai inflamando e formando nódulos, como se fosse em contas de rosário. Como vou abordar? Existe a forma clássica dos livros, com iodeto de potássio, e outra forma, mais usada na prática, que é a administração do intraconazol. Repare que não entra o antifúngico tópico! E guarde isso... Essas micoses subcutâneas gostam muito do itraconazol!

ESPOROTRICOSE → Linfangite em contas de rosário

CROMOMICOSE:

FONSECAE PEDROSOI (+ VERRUCOSO). TRATAMENTO COM ITRACONAZOL ± CIRURGIA.

Esse fungo gera a produção de pigmentos! Tem relação com uma lesão mais pigmentada (daí o nome de cromomicose) e, além disso, existe um típico aspecto verrucoso, que é o que mais chama atenção. Lembre que fungo de pele que se aprofunda gosta de itraconazol! Em alguns casos, esse fungo se aprofunda tanto, gerando formas verrucosas tão importantes, que acaba sendo importante também associar o tratamento cirúrgico.

CROMOMICOSE → Muito verrucosa

PARACOCCIDIODOMICOSE:

RODA DE LEME: BK RURAL... TRATAMENTO COM ITRACONAZOL/ANFOTERICINA B

Não podemos esquecer... Quando obtivermos o material para estudar o paraococo, vamos encontrar o famoso aspecto em rodas de leme. Não esqueça que é um fungo adquirido por via inalatória e, por isso, gera manifestação pulmonar, se assemelhando a tuberculose, com tosse seca, persistente... Só que é de área rural! É um fungo presente em solo... A prova vai mostrar um agricultor! Área rural! O tratamento é com itraconazol. Para formas graves (como a neurológica) utilizamos a anfotericina B.

ECTOPARASITOSES

ESCABIOSE:

AGENTE:

S. SCABIEI... ESCAVA EPIDERME E PÕE OVOS.

É um ácaro! É um sarcópode escavador! É uma fêmea que escava (scabiei = scava)! Ela faz a penetração da camada córnea, atinge a epiderme e faz uma espécie de túnel, que é onde ela vai fazer a deposição dos seus ovos. E aí que está o problema... Uma resposta vai ser gerada contra esses ovos e haverá lesão avermelhada, pruriginosa... Coça, coça, coça, faz lesão e pode por conta disso levar à infecções bacterianas secundárias.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

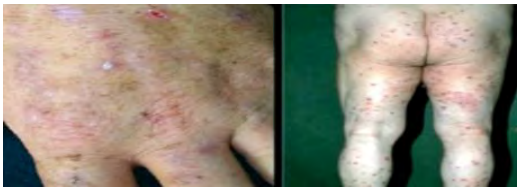
CLÍNICA:

TÚNEL/PÁPULA/ESCORIAÇÃO COM CROSTÍCULA + ÁREA QUENTE

A área que a fêmea do S. scabiei gosta de depositar o ovo é em área bem quentinha, área protegida. Não é qualquer local! Você vai encontrar a doença predominantemente em áreas cobertas. Tipicamente, nós encontraremos a presença de um túnel, pápula, eventualmente coceira formando as crostículas, em áreas mais aquecidas!

PRURIDO NOTURNO: ABDOME, NÁDEGAS, AXILA, MAMA, INTERDIGITAL

E que áreas seriam essas mais quentes? São pessoas que geralmente durante a noite começam a sentir prurido em abdome, nádegas, região axilar, mama, região interdigital... Não se espera encontrar em outras regiões, como face, couro cabeludo...



LACTENTES: CABEÇA, PALMA/PLANTA (POUPA FRALDA)

Os lactentes, entretanto, fazem formas diferenciadas! Neles, podemos ter apresentação na cabeça, regiões palmo-plantares. Agora, curiosamente, a região da fralda tende a ser poupada! Se houver esse acometimento, isso fala muito mais a favor de dermatite.

TRATAMENTO:

PERMETRINA, IVERMECTINA* (somente se imunossuprimido/dermatite atópica associada), **MONOSSULFIRAM**

(*) 51-64kg: 2 comprimidos (*) Repetir após 1 semana, visto que não atua sobre ovos.

65-79kg: 2,5 comprimidos

> 80kg: 3cp

É uma das doenças que mais tem relatos de tratamento! O benzoato de benzila é uma opção, mas é muito irritativo. Existem duas opções principais: a gente pode tratar com uma opção tópica com permetrina do pescoço para baixo por 2-3 noites, após o banho, retirando de manhã (repetir após 5-7 dias) ou com opção oral, com a ivermectina. Principalmente em relação a ivermectina, como ela não pega algumas formas, o ideal é que se trate 14 dias para que todas essas formas sejam atingidas.

TRATAR O FAMILIAR!

Lembre-se que é uma doença que é transmitida por fômites! Então, tem que trocar roupa de cama, trocar suas vestimentas, lavar diariamente... Além disso, todo o núcleo familiar deve ser investigado para evitar a perpetuação da transmissão!

CUIDADO! FORMA CROSTOSA (SARNA NORUEGUESA) É A MESMA FORMA DA DOENÇA, MAS EM IMUNODEPRIMIDOS = POR ISSO SE EXPRESSA DE FORMA MAIS INTENSA.

Só pra fechar... Tem uma coisa importante que muitas pessoas confundem, que é a tal da escabiose crostosa, também chamada de sarna norueguesa. Não é uma doença diferente! É a mesmíssima doença, só que acometendo pacientes imunodeprimitos! E exatamente por acometer esses pacientes imunodeprimidos, ela assume uma conformação mais grave! Ela se manifesta de forma mais extensa, com lesões mais exuberantes e com esse aspecto crostoso mais difuso! É a mesma doença, em pacientes diferentes!

DERMATOVIROSES

MOLUSCO CONTAGIOSO:

AGENTE:

DNA (POXVÍRUS)

Não é um molusco... É um vírus! A sua lesão característica é que foi comparada com um molusco! O 'contagioso' se deve ao fato de a doença infectar as pessoas com bastante facilidade, apesar de ser benigna. Se transmite com bastante facilidade!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CLÍNICA:

PÁPULAS (0,5CM) AGRUPADAS COM UMBILICAÇÃO CENTRAL

A lesão vai se apresentar pra gente como uma pápula, geralmente pequenas pápulas, sem eritema ao redor, sem nada, mas com uma espécie de umbilicação central. Falou pra você em pápula com umbilicação central, você tem que pensar em molusco contagioso!

ASSOCIADO À DERMATITE ATÓPICA

Só pra marcar... Essas lesões gostam de se manifestar em pacientes com pele seca, com dermatite atópica! Então, molusco contagioso está associado à dermatite atópica! Aliás, por alteração da permeabilidade da pele nesses pacientes com dermatite atópica, eles estão mais susceptíveis a infecções (piodermites, infecções virais...)

TRATAMENTO:

CURETAGEM

Como é que trata? A gente não vai usar um antiviral, mas pelo seu aspecto contagioso, a gente deve remover essas lesões!

HERPES VÍRUS:

Só pra passar o olho, outra família importante é a família dos herpes vírus. E aqui é uma família gigante! Existem vários exemplos...

AGENTE:

HSV-1 E HSV-2: ESTOMATITE, CUTANEOMUCOSO, GENITAL

VZV: VARICELA/HERPES ZOSTER

EBV: LEUCOPLASIA PILOSA/MONONUCLEOSE/LINFOMA (BURKIT, SNC...)

HHV-6: EXANTEMA SÚBITO

HHV-8: SARCOMA DE KAPOSI

CMV: MONONUCLEOSE-LIKE/'ITES'

A gente lembra sempre do CMV como a doença das 'ites'. Ele gosta de fazer muito isso nos imunodeprimidos! Então, pós-transplante: pneumonite por CMV; HIV: retinite por CMV...

TRATAMENTO:

ACICLOVIR/GANCICLOVIR (CMV)

Geralmente nem todas a gente precisa tratar! O aciclovir é o melhor para o herpes vírus. Para o CMV, o preferencial é o ganciclovir.

3) DERMATOSES INFLAMATÓRIAS

Como o termo sugere, existe algum tipo de inflamação, algum tipo de lesão cutânea que deixe a pele 'vermelhona'. O marco histológico é a **ESPONGIOSE!**

FARMACODERMIAS:

EXANTEMA

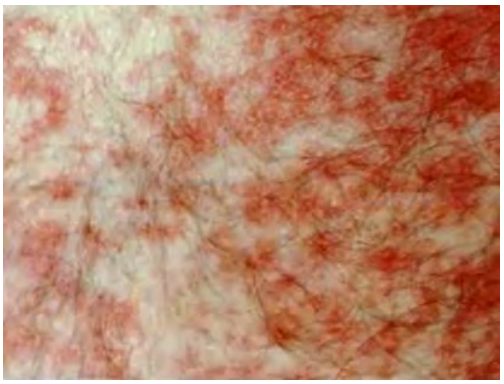
MAIS COMUM... ATÉ 2 SEMANAS PARA APARECER E SUMIR

É a forma mais comum! E esse exantema não precisa aparecer no dia que a pessoa tomou a medicação! Pelo contrário... Ele pode aparecer em até 2 semanas, permanecer assim e, a partir desse período, vai sumindo completamente, sem deixar sequelas ou cicatrizes...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

RASH MACULOPAPULAR... ATB (PENICILINAS, SULFA, ERITROMICINA...)

É simplesmente um rash, um 'vermelhão'. Esse rash está relacionado a um aspecto mais macular e às vezes com algum tipo de elevação (papular) e que acontece tipicamente com o uso de antibióticos. Entre eles, as penicilinas (os betalactâmicos, como a ampicilina, amoxicilina, casos clássicos de pronto-socorro) e outros menos clássicos como a sulfa e eritromicina.



Como é que eu vou saber que isso não é púrpura? A púrpura não desaparece com a digitopressão! Aqui desaparece! Aqui não tem extravasamento de sangue, é só vasodilatação! Eu aperto e some!

TRATAMENTO: RETIRA A DROGA, ANTI-HISTAMINICO, CORTICOIDE

Se aparecer, eu suspendo a medicação, faço um remédio sintomático (anti-histamínico) e pronto, acabou. Em casos graves, exuberantes, eu penso em fazer corticoide. Fora isso, tira a droga e anti-histamínico!

URTICÁRIA

Quando além do 'vermelhão', temos um edema importante, temos o chamado ANGIOEDEMA, lesão clássica da urticária!

SEGUNDA FORMA MAIS COMUM/EDEMA NA DERME... (50% ANGIOEDEMA)

Tipicamente nós teremos uma placa com um centro mais pálido (com um halo mais escurecido), podendo acometer mucosas, fazendo um edema vascular mais importante, caracterizando pra gente o angioedema. Essa seria a segunda forma mais comum. O que chama mais atenção é que além da reação inflamatória em si, nós temos um importante edema na derme! Então, forma-se uma placa, essa placa estica a pele e o centro fica mais pálido. 50% dos pacientes terão angioedema.

PLACA ERITEMATOSA, PRURIGINOSA, CENTRO PÁLIDO (EDEMA)

Fica vermelha, como todas as dermatoses inflamatórias; coça e, por conta do edema, apresenta um centro mais pálido. Essa é a lesão clássica que nós devemos pensar!

ALÉRGICA (IMUNOMEDIADA)/NÃO ALÉRGICA (IECA! MORFINA, AAS)

A lesão pode se dar por origem alérgica ou então pode ser mediada por algo não alérgico. Quando pensamos em algo alérgico (imunomediado), pode ser alergênicos do ambiente, de alimentos... Quando pensamos em reações não-alérgicas, devemos pensar em IECA (não esqueça isso!), morfina, AAS....

TRATAMENTO: RETIRA A DROGA, ANTI-HISTAMÍNICO, CORTICOIDE... (ADRENALINA IM COXA SE ANAFILAXIA)

É similar... Retiro droga, faço anti-histamínico! Mais comumente uso corticoide... E em casos de angioedema, principalmente, como existe possibilidade de obstrução de via aérea, casos relacionados à anafilaxia, temos que fazer uso da adrenalina IV ou IM!

OBS – ERUPÇÃO FIXA MEDICAMENTOSA: também chamada de eritema pigmentar fixo, é o nome dado a lesão na mesma localização e com as mesmas características após a tomada de uma mesma medicação (reexposição). São geralmente máculas eritematosas no início, que podem inclusive acometer mucosas e que deixam pigmentação residual após múltiplas exposições.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

STEVEN-JOHNSON/NET

STEVENS-JOHNSON → ATÉ 10% DA SUPERFÍCIE CORPORAL

NECRÓLISE EPIDERMICA TÓXICA (NET) → > > 30% DA SUPERFÍCIE CORPORAL (entre 10-30% é uma "forma de transição")

São lesões mais exuberantes, mais graves, lesões mais disseminadas... Lesões essas que começam de forma mais central, mas vão se espalhando e podem assumir um aspecto difuso, que assusta... É a lesão relacionada à síndrome Steven-Johnson ou à NET (necrólise epidérmica tóxica). São dois padrões de lesão, que geralmente são cutâneas mais disseminadas (começam de forma central e se disseminam). A diferença está toda na dimensão que elas assumem: enquanto a síndrome de Steven-Johnson acomete até 10% da superfície corporal, a NET fica acima de 30%. Entre 10 e 30% fica uma forma indeterminada, em cima do muro.

ATB, ANTICONVULSIVANTE, AINE, ALOPURINOL

A gente também vai lembrar de antibióticos (de penicilinas, betalactâmicos)! Agora... Além dos antibióticos, a gente vai lembrar de anticonvulsivantes! Sempre lembrar daquele paciente que está usando a carbamazepina... Lembrar também dos AINES e o alopurinol, droga classicamente utilizada para gota.

PRÓDROMOS ATÉ 2 SEMANAS (FEBRE, DOR NO CORPO, MAL-ESTAR)... NECROSE PELE-MUCOSA... LESÃO SISTÊMICA (!)

Como é que vai ser a lesão característica? O paciente geralmente aparece, após o uso da medicação, com um quadro gripal (que pode persistir por até 2 semanas) de dor no corpo, febrícula, mal-estar... E a partir daí ele passa a ter lesões maculopapulares mais exuberantes que se iniciam numa região mais central do tronco e vão se espalhando, até que passam a levar à necrose que tipicamente não acomete somente a pele, mas também as mucosas! E guarde isso... Para ser Steven-Johnson e para ser NET tem que haver comprometimento mucoso! E fora isso, por conta dessa lesão mais importante, mais exuberante, pode haver lesão sistêmica também (hepatite, IRA, alterações hematológicas, etc). Lesão visceral... Eles podem ter outras lesões orgânicas, inflamação generalizada, SIRS, sepse...

ERITEMA > BOLHAS > DESCOLAMENTO (SINAL DE NIKOLSKY – TRAÇÃO)

Por conta dessa necrose, a pele começa a se desgarrar. Formam-se bolhas que se desgarram! E ao fazer a tração dessa pele, ela se desgarra com mais facilidade! Então, existe uma sequência clássica: primeiro fica vermelho, depois ocorre necrose e formam-se bolhas, que depois se soltam e se descolam! Posso avaliar isso fazendo a tração da pele, configurando o sinal de Nikolsky! A gente traciona e o paciente vai perdendo pedaços de pele! Não é patognomônico, pois vai estar presente em qualquer situação que faça com que a epiderme se solte com mais facilidade.

CLIVAGEM DERMOEPIDÉRMICA NA BX/HISTÓRIA DE DROGA

O diagnóstico inicialmente é clínico! Se eu biopsiar essa lesão, eu vou encontrar uma clivagem, ou seja, o desprendimento, de uma porção mais profunda da epiderme, da sua junção dermoepidérmica. Você associa também, claro, a história de droga.

TRATAMENTO: SUSPENDE MEDICAMENTO + SUPORTE + IG (?)/CORTICOIDE (??)/CICLOSPORINA (pode ser usada como terapia adjuvante)

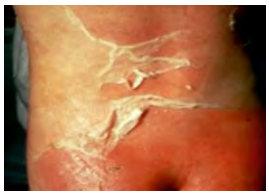
E o tratamento desses pacientes vai ser suspender essa medicação e, além disso, suporte! Lembre que é um paciente que está mais grave... Então, vou hidratar, vou proteger a superfície cutânea de infecções secundárias e, eventualmente, isso não é consenso, corticoide (tem gente que usa, tem gente que não usa). A princípio, não utilizaremos corticoide... O benefício dele é bastante questionável. Outra prática que se tem é a utilização de imunoglobulinas, apesar de também bastante questionada. Então, seria suspensão do medicamento, suporte e corticoide (questionado) ou imunoglobulina (questionada, mas mais usada).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

→ SÍNDROME DA PELE ESCALDADA ESTAFILOCÓCICA (SSSS) → EXOTOXINA... BOLHA FRÁGIL NA GRANULOSA... POUPA ÓRGÃOS.

Existe uma outra doença, geralmente associada a crianças, que entra no diagnóstico diferencial! É a criança que parece que sofreu uma grande queimadura e que vai perdendo várias partes da pele. É a chamada síndrome da pele escaldada estafilocócica! E qual a diferença? Aqui é uma doença relacionada ao estafilo, só que não é uma agressão direta desse patógeno. Não é uma piodermite estafilocócica. É uma agressão promovida pela exotoxina estafilocócica. Como consequência à ação dessa exotoxina, a pele vai se desprender. Mas olha a diferença... Aqui a clivagem é da camada granulosa, é mais superficial! A clivagem em SJ e NET é mais profunda, lá na junção dermoepidérmica! Aqui, a pele que se solta é uma pele bem mais fininha, é uma bolha muito mais frágil, pois se faz numa porção mais alta da epiderme! E além disso, é uma lesão que poupa órgãos, diferente de SJ, que faz uma lesão mais grave, lesão orgânica, quadro séptico e que se apresenta também com maior gravidade.



→ **SÍNDROME DRESS** → **RASH + EOSINOFILIA + LINFOCITOSE ATÍPICA + ACOMETIMENTO SISTÊMICO IMPORTANTE COM DANO HEPÁTICO EM 60-80% DOS CASOS** (geralmente 2-6s emanas após exposição a droga, sendo mais comum os ANTICONVULSIVANTES AROMÁTICOS, especialmente FENITOINA E ALOPURINOL). A melhora ocorre de forma gradual dentro de 6-9 semanas após a suspensão da droga.

Existe um outro padrão de agressão que também pode dar lesão visceral, pode dar manifestações cutâneas... A alteração visceral é mais comum, com lesão hepática, aumento de transaminases... O rash que aparece tem uma característica marcante, que não costuma aparecer nesses pacientes, que é uma importante eosinofilia: é a chamada síndrome DRESS Então, uma característica diferencial seria esse exantema + eosinofilia + acometimento sistêmico importante!

→ **ERITEMA POLIMORFO (MULTIFORME):** erupção de início súbito e distribuição simétrica, raramente pruriginosa, com predomínio na porção extensora dos membros, mãos e pés (embora possa ocorrer também na região palmar), face e eventualmente mucosa oral. Em alguns casos, o rash progride centripetamente para o tronco. Uma vez estabelecido, o rash cutâneo é estável e desaparece espontaneamente após 1-3 semanas, com um curso extremamente benigno. O padrão clássico é o de **LESÕES ERITEMATOPAPULARES ARREDONDADAS** (apesar de poder apresentar diversas morfologias). A lesão clássica é a **LESÃO EM ALVO ou LESÃO EM ÍRIS.** São tipicamente elevadas com 3 ou mais anéis concêntricos alternados, cada um com uma morfologia ou cor diferente. Embora exista relação com drogas em alguns casos, é fundamental frisar que, na maioria das vezes, é causado pela **INFECÇÃO POR VÍRUS HERPES SIMPLES** (eritema multiforme herpético). As lesões surgem geralmente até 6 dias após o herpes labial recorrente (forma mais comum de herpes associado). Cerca de 90% dos casos de eritema multiforme de curso recidivante estão associados ao vírus, sendo que em 80% desses casos ocorre herpes manifesto; no restante, observa-se apenas o DNA viral na epiderme das áreas de lesão.

→ BULOSES

Existe na dermatologia um outro grupo de doenças que leva a formação de bolhas por um mecanismo autoimune. Essas bolhas dão origem ao que nós chamamos de BULOSE. Lembra que eu te falei que lá na epiderme as células ficam juntinhas, ficam coesas, porque existem os desmossomos? Nas buloses, existe uma agressão por anticorpos contra esses desmossomos! Exatamente por isso, a pele vai perdendo essa coesão e vai se desgarrando com mais facilidade. Formam-se bolhas, forma-se o sinal de Nikolsky... Quando eu estudo as buloses, genericamente chamadas de pênfigo, nós temos 2 principais:

PÊNFIGO FOLIÁCEO

É uma forma que apresenta 2 variantes: (1) não endêmico (pênfigo de Cazenave) e (2) endêmica (doença universal que acomete pessoas principalmente a partir de 40-50 anos, tendo associação com HLA-B16, A26 e A24 → é a forma mais comum no Brasil.

-- **ANTICORPOS ANTIDESMOSSOMAS (DESMOGLEÍNA 1)... GRANULOSA**

O foliáceo é uma 'folhinha'... A lesão é mais superficial! É um paciente que promove anticorpos contra desmossomos (no caso a desmogleína 1) que estão presentes em camadas mais superficiais, mais presente na granulosa.

-- **LESÕES CROSTOSAS... BOLHAS INCOMUNS | SINAL DE NIKOLSKY +**

A lesão parece até com a descamação da pele escaldada estafilocócica, porque é mais superficial! Então, muitas vezes eu nem reparo na bolha... 'Quando eu vejo, já soltou...' É o paciente que eu já vou encontrar crostas! Nem o paciente vê as bolhas direito.

-- **POUPA MUCOSAS!** E como eu faço diagnóstico diferencial com SJ? As mucosas são poupadas!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

PÊNFIGO VULGAR

-- **ANTICORPO ANTIDESMOSSOMAS (DESMOGLEÍNA 3)... ESPINHOSA. ASSOCIAÇÃO COM HLA-DR4 E DQW8**

É vulgar... Vulgar é de "baixo nível"! Pega nível mais baixo, pega porção mais baixa. Então a gente vai ter anticorpos antidesmossomos que vão agir contra a desmogleína 3, a que está presenta mais abaixo, na camada espinhosa.

-- **BOLHAS FLÁCIDAS... EROSÃO... "BIFE SANGRANTE" | SINAL DE NIKOLSKY**

Por acometer uma camada mais baixa, vai pegar mais tecido, vai ter um 'desgarramento' maior! O paciente vai ter bolhas! Bolhas essas que se desgarram, que soltam, mas que eu consigo evidenciar! Elas vão erodir... E como é uma lesão mais profunda, eu também consigo ver com mais nitidez os vasos que estão ali por baixo... Eu vejo uma pele bem vermelha lesada! Na dermatologia, ganhou o aspecto de 'bife sangrante'. O sinal de Nikolsky é clássico → deslocamento da pele com a tração pelo dedo do examinador.

-- **ACOMETE MUCOSAS!**

Se a gente for comparar, o pênfigo vulgar parece SJ! O pênfigo foliáceo parece com a síndrome da pele escaldada estafilocócica.

O TRATAMENTO É COM CORTICOIDE/IG/PLASMAFÉRESE!

Aqui nós temos um benefício maior com o corticoide e da imunoglobulina. Em alguns casos nós temos também a utilização da remoção dos anticorpos envolvidos no processo a partir da plasmaférese.

ATENÇÃO! Ambos (principalmente o foliáceo) podem ser desencadeados por FÁRMACOS. As principais drogas incriminadas são **D-PENICILAMINA, PENICILINA, RIFAMPCINA, CAPTOPRIL e PROPRANOLOL.**

PENFIGOIDE BOLHOSO

- É mais benigna que os citados acima, **MAIS COMUM EM IDOSOS**, caracterizada por **AUTOANTICORPOS CONTRA O ANTÍGENO PENFIGOIDE (BP230 e BP180)**, presente na membrana basal da junção dermoepidérmica.

- Apesar de ocorrer descolamento e **FORMAÇÃO DA BOLHA**, como são MAIS **PROFUNDAS (subepidérmicas)**, **NÃO HÁ ACANTÓLISE**. As bolhas são TENSAS, DURADOURAS e GRANDES, de conteúdo citrino ou hemorrágico, aparecendo em **ÁREAS FLEXORAS de DISTRIBUIÇÃO SIMÉTRICA** (face interna da coxa, virilha, abdome inferior, axila). A **mucosa oral é acometida em até 30% dos casos.**

- Tratamento com corticoide.

ECZEMAS (DERMATITES):

"VERMELHO QUE COÇA"

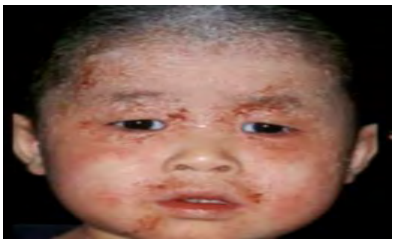
Se é uma dermatite, é uma inflamação! Se é inflamação, existe um edema! Essa é uma característica principalmente da fase aguda! São lesões eritematosas também... É uma inflamação que existe, mas de várias maneiras diferentes! Então, independente se é eczema atópico, de contato, ou até um seborreico (que fica na interseção entre a parte eczematosa e descamativa), quando a gente fala sobre isso, é uma lesão vermelha e, como característica marcante, coça! É um 'vermelhão que coça'! É assim que a gente vai guardar!

AGUDO: ESPONGIOSE (EDEMA INTERCELULAR EPIDERME)/VESÍCULA

A gente tem uma fase mais aguda, em que a inflamação chama mais atenção! O que a gente percebe é um edema que fica normalmente entre as células da epiderme (chamamos isso de espongiose). A pele fica parece uma esponja, atraindo líquido pela própria inflamação... É uma pele 'insuflada'. E tem vesículas, tem esse líquido em excesso que pode formar essas vesículas! Essas vesículas podem romper, formar crostas... Tudo isso pode acontecer!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CRÔNICO: XEROSE/LIQUENIFICAÇÃO



Com o tempo, o quadro do edema em si vai indo embora... A espongiose tende a sumir... Há perda de algumas proteínas, como a filagrina, que impedem que a pele sustente a água da inflamação dentro da célula, gerando uma espécie de desidratação associada. Então, a fase crônica é uma fase seca, xerótica. E como coça, há um aumento daqueles sulcos da pele, caracterizando a liquenificação.

TRATAMENTO: HIDRATANTE, ANTI-HISTAMÍNICO, ANTI-INFLAMATÓRIOS (CORTICOIDE, IMUNOMODULADOR)

A pele tá seca? Vamos hidratar... E como existe uma inflamação por trás que gera isso aí, a gente pode também associar o uso de corticoide tópico, eventualmente um imunomodulador (para não ficar dependente de corticoide). Para a coceira, podemos usar anti-histamínicos.

ECZEMA ATÓPICO

CRIANÇAS/HISTÓRIA FAMILIAR/ASSOCIADA À RINITE E ASMA

É o principal representante dos eczemas. Normalmente o que aparece pra gente é uma criança que tem uma história familiar importante e que tem uma rinite ou asma associada.

PRURIDO CRÔNICO COM PELE SECA (LIQUENIFICAÇÃO/XEROSE)

É um prurido crônico, uma inflamação crônica, arrastada. É o 'vermelho que coça'. A tendência ao longo do tempo é a pele ir ressecando. Além disso, pela coceira, também surgem áreas de liquenificação.

LACTENTE: FACE/ÁREAS EXTENSORAS APÓS 3 MESES (< 3 MESES = SEBORREIA)

Importante em prova! É uma marca do eczema atópico... A sua topografia é diferente de acordo com a faixa etária! A gente normalmente diz que o eczema atópico surge depois de 3 meses. Se eu tenho uma lesão eczematosa com menos de 3 meses, eu vou pensar que é eczema seborreico! Então, normalmente surge com mais de 3 meses. E nessa fase precoce de vida, as lesões predominam na face (tendem a poupar um pouco a região central) e em regiões extensoras! No lactente (> 3 meses), o eczema atópico se manifesta em face e áreas extensoras!

CRIANÇA/ADULTO: ÁREAS FLEXORAS, DORSO (MÃOS), PESCOÇO, PÁLPEBRA...

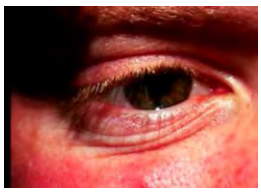
Numa criança mais velha, adolescente, adulto, as manifestações ocorrem classicamente em áreas flexoras! Essa é a grande marca... O que a gente vê é em dorso das mãos, pescoço, até em pálpebra... Áreas de dobra!

ACHADOS SISTÊMICOS: ↑IGE/↓IGA (MAIS ALERGIA ALIMENTAR); + INFECÇÕES (ERUPÇÃO VARICELIFORME DE KAPOSI); COLONIZAÇÃO POR S. AUREUS EM 75-90%.

A pessoa que tem eczema atópico tem aumento de IgE (tanto que há uma relação direta com asma, rinite, algo do ponto de vista mais alérgico)! O que é interessante é que a IgA (secretória, de mucosa) está diminuída! Então, essas pessoas são predispostas, por exemplo, a ter mais alergia alimentar, infecção... A pele dessas pessoas com eczema atópico está colonizada em quase 90% dos casos pelo S. aureus (não necessariamente têm a infecção, mas podem ter associação maior com impetigo ou outras infecções estafilocócicas). Faço ATB então? Só se tiver uma infecção mais extensa, um quadro infeccioso que justifique! Não é para usar só porque o paciente é colonizado... Aliás, esse é o paciente que tem mais infecção bacteriana, mais infecção fúngica, mais infecção viral! Quando a pessoa tem uma infecção viral (por herpes, que seja), por exemplo, faz uma erupção muito mais disseminada, que a gente caracteriza como variceliforme de Kaposi.

ACHADOS CUTÂNEOS: HIPERLINEARIDADE PALMAR; PTIRÍASE ALBA; DUPLA PREGA DE DENNIE-MORGAN; CERATOSE PILAR.

Alguns falam que o eczema atópico tem critérios maiores (prurido crônico, história familiar de atopia, morfotopografia típica) e menores... Só que cada escola usa critérios diferentes... Então, como se fosse critérios menores, essas pessoas comumente têm hiperlinearidade palmar ('linhas das mãos mais pronunciadas'), ptiríase alba (mácula hipocrômica/eczemátide que não tem uma causa específica, nem tem muito o que fazer), dupla prega de Dennie-Morgan , ceratose pilar (pele áspera).



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

> Evitar fatores irritantes (uso excessivo de sabonetes, ar condicionado) e desencadeantes (banhos quentes e prolongados);

> Hidratação da pele com emolientes (preparações em água-óleo; evitar hidratantes com ureia, amônio);

> Nos pacientes com rinite associada, evitar ambientes com ácaro, animais, bichos de pelúcia, cortinas e carpetes, pois a piora da alergia respiratória quase sempre precede a piora da dermatite.

O tratamento farmacológico é baseado em **1.** controle do prurido (anti-histaminicos); e **2.** da inflamação (corticoides e imunomoduladores tópicos como os inibidores da calcineurina). Na forma leve de doença, corticoides tópicos de baixa potência (desonida, hidrocortisona), por 2-4 semanas, estão indicados. Na moderada, os de média a alta potência (betametasona, triamcinolona, fluocinolona). Deve-se evitar o uso de corticoide de alta potência na face, pelo risco de atrofia, e na região das dobras cutâneas, pela maior capacidade de absorção e efeitos sistêmicos. Nesses casos, caso não haja controle com corticoides, recomenda-se a utilização dos imunomoduladores tacrolimo ou pimecrolimo. Eventualmente, imunossupressores como azatioprina e ciclosporina também podem ser utilizados.

ECZEMA DE CONTATO

É muito simples... Pode ocorrer por um agente irritante primário (a substância diretamente lesa a pele) ou alérgico (precisa de uma sensibilização prévia).

PRIMÁRIO: LESÃO DIRETA; TESTE DE CONTATO (-); LESÃO NO LOCAL DO CONTATO; DETERGENTE, URINA/FEZES (FRALDA)

Não há história de sensibilização... O teste de contato é negativo! É a substância que causa eczema em algumas pessoas, não em todo mundo... Causa na pessoa que está predisposta! É agressão direta do irritante! É lesão naquele local! Tem dois pra gente guardar em prova: detergente e fralda (por urina/fezes). A urina é ácida, as fezes são mais alcalinas... Essa alteração de pH pode ocasionar essa agressão na pele por causa do contato.

ALÉRGICO: SENSIBILIZAÇÃO PRÉVIA (HIPERSENSIBILIDADE TIPO IV – CELULAR); TESTE DE CONTATO (+); LESÃO NO LOCAL DO CONTATO/DISSEMINADA;

O eczema de contato alérgico precisa de uma sensibilização prévia! Ocorre o que a gente conhece como a reação de hipersensibilidade do tipo IV, mais tardia. O teste de contato obviamente vai ser positivo! Como é que funciona isso? Eu sou predisposto e entro em contato com algum agente pela primeira vez. Não tenho nada. A memória imunológica é formada. Quando tenho contato novamente com o antígeno, faço uma reação! Surge o eczema de contato alérgico... De forma interessante, essa lesão pode ser local (onde entrou em contato com o antígeno), mas também pode ocorrer à distância (não é o normal, mas pode acontecer).

Alérgica - Níquel

Alérgica – Dicromato de Potássio (Couro)

Alérgica – Dicromato de Potássio

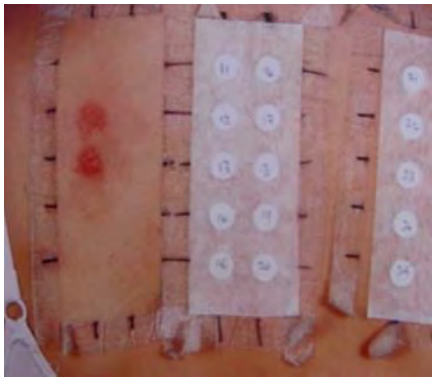
Alérgica – Formalina (Esmalte)

NÍQUEL	BIJUTERIA, RELÓGIO
DICROMATO DE POTÁSSIO (CROMO)	COURO, CIMENTO
FORMALINA	ESMALTE
TIURAM	BORRACHA

(*) A unha normalmente não reage à formalina... As lesões costumam aparecer nas **PÁLPEBRAS**, ocasionadas pelo ato de 'coçar o olho', ou na região **PERI-UNGUEAL**!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TESTE DE CONTATO (LEITURA 48-72 HORAS) → <u>ANTI-HISTAMÍNICO NÃO INTERFERE</u>



Para ser positivo, eu preciso dessa reação do sistema imune explicada acima. O imunodeprimido não vai positivar, porque ele não tem isso... A pessoa que toma corticoide também não tem como positivar... Agora... Uma coisa interessante é que o uso de anti-histamínico não interfere na leitura do teste! Podemos fazer para 28 substâncias e avalia 48 e 72h de novo. Quando a gente faz um teste de contato, ele tem que ter correlação clínica! Se eu fizer o teste com níquel em vocês da turma, 8% do total vai dar positivo e em muitos destes sequer há alergia (ou seja, falso positivo). Eu não trato um teste! Eu trato só se a pessoa já tiver a lesão! Se ela teve o teste positivo mas não tem situação clínica compatível, não faz sentido! Tem que ter correlação clínica!

O tratamento se faz com medidas gerais como o afastamento da substância irritativa e compressas e banhos de permanganato ou água boricada. Podem ser usados ainda corticoides tópicos ou sistêmicos (dependendo da gravidade). Na fase crônica (liquenificada), além de corticoide, emolientes e ceratolíticos são recomendados.

ECZEMA SEBORREICO

MAIS COMUM EM HOMENS/RN (< 3 MESES)

Pegando o eczema seborreico, que já faz uma interseção com o eritema descamativo, a gente vai guardar que a seborreia é 'gordura que escorre da cabeça'. É isso! Só que tem um componente inflamatório associado e por isso fica vermelho... Eu tenho uma lesão eritematosa e que às vezes é descamativa por causa do excesso de seborreia. A gente fica nessa interseção entre eczema e descamação! É mais frequente em homens (por maior número de glândulas sebáceas)!Veja: eczema com menos de 3 meses eu penso em dermatite seborreica e com mais de 3 meses normalmente é o atópica!

ESCAMA GORDUROSA: CABEÇA, REGIÃO RETROAURICULAR, PÁLPEBRA, SOBRANCELHA, SULCO NASOLABIAL

É gordura que escorre da cabeça e vai escorrendo por trás da orelha, pára na sobrancelha ou vai escorrendo pelo sulco nasolabial. É nessas regiões que a gente percebe! É por onde vai escorrendo!

ASSOCIAÇÃO: <u>M. FURFUR</u>, <u>PARKINSON</u>, OBESIDADE, DM, ANSIEDADE, <u>HIV</u> | DOENÇA DE LEINIER: FORMA GENERALIZADA

Agora... Existe uma associação (até pelo fato de ter muito sebo) com a M. furfur (aquele fungo que é bobão e causa a ptiríase versicolor), que consome o sebo! Então, se tem muito sebo, o fungo fica a vontade, num parque de diversões... Essa associação é importante! Também há associação com Parkinson, obesidade, DM, transtornos de ansiedade...

CASPA: XAMPU COM ANTI-FÚNGICO, ÁC. SALICÍLICO... | LEINIER: INTERNAÇÃO + ATB SISTÊMICO

Curiosidade na hora de tratar, até pela associação também com a M. furfur, aqui a gente também usa (além do corticoide), um anti-fúngico. O eczema seborreico é a própria caspa... Como eu trato? A gente pode usar xampu com anti-fúngico, ou anti-fúngico tópico direto, ácido salicílico para meio que dissolver a gordura... Além, claro, do corticoide ou imunomodulador por um curto período para diminuir a inflamação associada. Então, de uma maneira mais específica, além do tratamento convencional para os eczemas, temos o antifúngico e o ácido salicílico!

ECZEMA NUMULAR

PLACA REDONDA (MOEDA)

É um eczema em forma de moeda!

PRURIDO CRÔNICO... + COMUM NO INVERNO

Também é pruriginoso, principalmente nos meses de inverno, onde normalmente é mais seco, mais úmido... E como trata mesmo? É eczema do mesmo jeito... Hidrata e corticoide. Se precisar, imunomodulador. São eczemas que a gente tem que apenas ouvir falar.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ECZEMA DESIDRÓTICO (POMPHOLYX)

VESÍCULA RECIDIVANTE/INFECÇÃO ASSOCIADA

Antigamente se acreditava que a desidrose era uma obstrução de glândula sudorípara, que ficava obstruída, inchava e formava vesículas. Hoje já se sabe que não tem nada a ver... Na verdade, a única relação estabelecida é a presença de uma infecção a distância, principalmente fúngica. Se a pessoa tem uma infecção entre os dedos do pé, faz a lesão lá na mão, em distância. Cai pouco em prova de acesso direto. É essa vesícula recidivante.

ECZEMA DE ESTASE

É o eczema da insuficiência venosa crônica dos membros inferiores. Vários fatores estão implicados na sua gênese: tromboflebite, obesidade, osteoartrites e deformidades congênitas, gravidez. Esse tipo de lesão é sede frequente de infecção secundária e celulite de repetição, que pode culminar com linfedema. As lesões são **eritematoexsudativas, liquenificadas***, pruriginosas e podem estar associadas a dermatite ocre, ectasia vascular e lipodermatoesclerose (afinamento e esclerose do terço distal da perna que confere aspecto conhecido como perna em "**garrafa de champanhe**"**). Em alguns casos, há eritema intenso que pode ser confundido com erisipela.

DOENÇAS ERITEMATO-DESCAMATIVAS:

"VERMELHO QUE DESCAMA" → CORTICOIDE... FOTOTERAPIA...

É o vermelho que descama! São sensíveis ao tratamento com corticoide e fototerapia.

PSORÍASE

HIPERPROLIFERAÇÃO... MELHORA: SOL E GESTAÇÃO

O que existe na psoríase é uma hiperproliferação celular! Só isso... O cara produz muita pele! É tanta pele sendo produzida que eu também tenho que ter um fluxo sanguíneo adequado para suprir essa demanda! Então, lá na derme, onde tem os vasos, a gente começa a perceber que eles começam a aparecer mais! O que a gente vê é que a derme papilar 'sobe' pela epiderme para nutri-la mais facilmente! Fica vermelho! A pessoa que se expõe ao sol tem menos risco, já que os raios solares causam uma espécie de 'imunossupressão' nessas células epidérmicas hiperproliferativas. Olha só... Quanto maior a latitude (quanto mais afastado for do Equador), mais risco de psoríase! É uma doença mais diagnosticada nos meses de inverno!

→ **VULGAR: PLACA "ASSINTOMÁTICA" BEM DELIMITADA → COTOVELO, JOELHO, COURO CABELUDO. POUPA A FACE!**

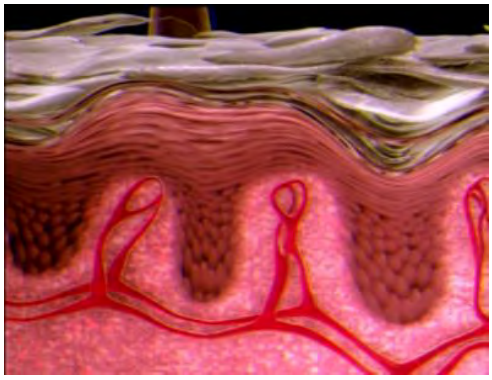
E o curioso é que eu produzo tanta, tanta, tanta, tanta pele, que fica descamando, conferindo o aspecto de uma 'placa', que na maioria das vezes é assintomática (embora algumas tenham prurido), em cotovelo, joelho... Tem uma coloração mais prateada... A forma mais comum de psoríase é a psoríase vulgar! Nesse caso 'vulgar' não se refere à baixo escalão, como lá no pênfigo vulgar. Aqui é 'vulgar' de ser mais 'comum'. É a placa assintomática muito bem delimitada tradicionalmente em cotovelo, joelho e couro cabeludo. POUPA A FACE! Às vezes em abdome, dorso das mãos, mas esse é o clássico!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

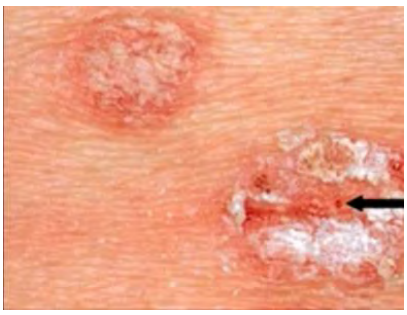
UNHA (DEDAL + CERATOSE SUBUNGUEAL) → NÃO É ONICOMICOSE → ↓INFECÇÃO CUTÂNEA

Na unha, a alteração mais comum é o PITCHIN, que é essa unha em dedal, essa unha furadinha, amassadinha, o PITCHIN UNGUEAL. A mais específica é a presença de 'MANCHAS DE ÓLEO' na unha! E devido à onicólise e ceratose subungueal, acaba confundindo bastante com onicomicose. Mas não é! Até porque os pacientes com psoríase têm a produção de fatores antibacterianos na pele aumentada! Têm menos infecção cutânea (diferente do eczema atópico)!

DIAGNÓSTICO: CURETAGEM BROCQ (SINAL DA VELA/MEMBRANA/AUSPITZ – ORVALHO SANGUÍNEO)



O que é isso? Quando a pessoa desenvolve psoríase, a derme começa a vasodilatar, a aumentar os vasos para dar conta do recado da **hiperprodução da epiderme**! É aquela **subida da derme papilar** que eu falei pra vocês... Quando você pega a cureta e começa a raspar a epiderme hiperproliferada, o que a gente percebe é uma descamação... É como se você pegasse uma vela e começasse a raspar a cera... Vai se soltando facilmente! É o sinal da vela! E quando você vai tirando o excesso de pele vai aparecendo uma membrana (sinal da membrana). Quando você continua com a cureta, como a derme papilar sobe em direção a epiderme, você logo compromete os vasos... É o sinal do orvalho sanguíneo (sinal de Auspitz).



PIORA POR: ETILISMO, TABAGISMO, OBESIDADE, DROGAS (BETABLOQUEADOR, LÍTIO, AINES, ANTIMALÁRICOS)

Algumas situações pioram a doença... Etilismo (relação mais forte com homens) e tabagismo (relação mais forte com mulheres) são exemplos! Obesidade, algumas drogas (nunca vi perguntar em prova de acesso direto).

FORMA INVERTIDA (ÁREAS FLEXORAS): HIV, NEGROS, OBESIDADE

Não sei se vocês já ouviram falar na psoríase invertida, que ao invés de pegar tradicionalmente algumas áreas mais extensoras, como joelho, cotovelo, couro cabeludo mais posterior, ela começa a pegar áreas flexoras! Isso acontece na obesidade, HIV positivo e indivíduos negros.

FENÔMENO DE KOEBNER: SURGE LESÃO EM ÁREA DE TRAUMA

Não é específico de psoríase (líquen plano, outras condições podem ter)... Como é esse fenômeno? Se eu tenho uma lesão de psoríase no cotovelo e faço um corte, um trauma na barriga, uma lesão da psoríase vai surgir na barriga, no local do trauma!

FENÔMENO DE KOEBNER REVERSO: MELHORA DA LESÃO APÓS O TRAUMA

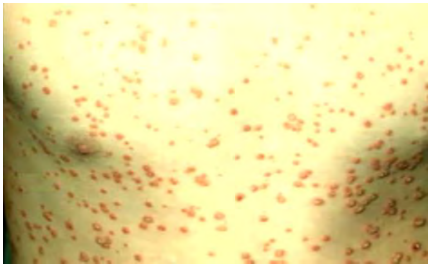
Eu tenho uma psoríase no cotovelo e tive uma lesão, um trauma no cotovelo! O que acontece? A lesão melhora! A maioria das pessoas não tem esses fenômenos... Mas, quando tem, eles não coexistem! Ou é um, ou é outro.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TRATAMENTO: CORTICOIDE/FOTOTERAPIA

Como é que eu trato a psoríase... Corticoide, fototerapia... É o que a gente vai fazer!

Outras formas de psoríase...



→ **GUTATA: GOTAS/CRIANÇA/FARINGITE ESTREPTOCÓCICA/AGUDO/MELHORA SOZINHO**

O que eu tenho que guardar da psoríase gutata? Criança que tem uma faringite estreptocócica e faz lesões em 'gotas' ('várias lesões, mas pequenininhas, em gotas'). É isso... É autolimitado, um quadro mais agudo, que vem e vai embora sozinho.

→ **PUSTULOSA: MUITA INFLAMAÇÃO/ESTÉRIL/GRAVE: SE + FEBRE, LEUCOCITOSE E ↑VHS = VON ZUMBUSCH (EVITAR CORTICOIDE ORAL)!**

É uma pústula... Só que ela é estéril! É só uma inflamação descontrolada! É muita inflamação que produz eventualmente pús. Mas é estéril! Isso que é curioso... É uma secreção turva, purulenta, só que sem. O problema é que tem uma forma grave... Essa psoríase pustulosa pode ser meio que sistêmica! Se a pessoa estiver usando um corticoide de forma sistêmica (não se trata psoríase com corticoide sistêmico! É tópico!) e desenvolveu pústula com "febrão", aumento de VHS e leucocitose, lembre dessa forma pustolosa: von Zumbusch!

Não dispomos de tratamento curativo para a psoríase, mas podemos obter o controle clínico da doença, utilizando medicamentos tópicos e/ou sistêmicos com propriedades antiproliferativas e anti-inflamatórias:

> Lesões localizadas: baseado no tratamento tópico sob a forma de creme, pomada e xampu que inclui diversas opções como corticoides, coaltar (alcatrão), antralina (ditranol), análogos da vitamina D3, tazaroteno (retinoide);

> Lesões mais extensas e refratárias à medicação tópica: inclui a fototerapia, que utiliza a aplicação de radiação ultravioleta nas lesões psoriásicas (método de Goeckerman = coaltar + UVB; PUVA = psoraleno + UVA). A terapia tópica geralmente é necessária de forma adjuvante e para alívio sintomático;

> Pacientes refratários ou com contraindicação à fototerapia e nos casos graves e extensos de psoríase (psoríase eritrodérmica, forma pustulosa generalizada e artropática): terapia sistêmica com acitretina (derivado do ácido transretinoico); metotrexato; agentes biológicos com ação anti-TNF-alfa (etanercept, infliximab, adalimumab), anti-IL-2 e 23 (ustekinumab) e anti-IL-17A (secukinumab, ixekinumab e brodalumab); ciclosporina ou inibidor da fosfodiesterase tipo 4 (apremilast).

É importante marcar que o uso de corticosteroide sistêmico pode levar ao rebote da psoríase se não usado adequadamente, sendo em geral evitado. Ele seria recomendado em casos de emergência, em que não se disponha de outro recurso, devendo ser acompanhado de medicações que permitam a sua retirada gradual.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

LÍQUEN PLANO

P'S → "PÁPULA PLANA POLIGONAL PURPÚRICA PRURIGINOSA EM PUNHO QUE EVOLUI PARA PLACA"

Líquen plano para a prova é muito fácil! É só saber os P's! É isso que a gente tem que guardar! Líquen plano é a doença mais clássica da dermatologia porque envolve pele, unha, cabelo e mucosa! Envolve tudo!

ASSOCIAÇÃO: HEPATITE C (PRINCIPALMENTE EM MUCOSAS)

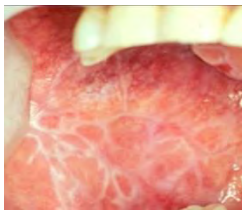
Existe essa associação, principalmente quando há lesão em mucosas!

UNHA: PTERÍGIO; COURO CABELUDO: PILAR; MUCOSAS: EM ARBUSTO

Na unha, a gente pode encontrar o pterígio ungueal (outro 'P'). A mucosa é meio que em arbusto... No couro cabeludo, é pilar.

ESTRIAS BRANCAS DE WICKHAM

São características do líquen plano! São estrias brancas...



FENÔMENO DE KOEBNER OU KOEBNER REVERSO

Assim como a psoríase e outras doenças dermatológicas, também podem ter!

DIAGNÓSTICO CLÍNICO (biópsia em casos duvidosos). **TRATAMENTO: CORTICOIDE/FOTOTERAPIA** (mesmo esquema).

4) ONCOLOGIA DERMATOLÓGICA

ASPECTOS GERAIS:

O PRINCIPAL FATOR DE RISCO É A EXPOSIÇÃO SOLAR!

→ **UVA: MAIS PENETRANTE → ATINGE A DERME (FIBROBLASTOS, COLÁGENO) → ENVELHECIMENTO/CÂNCER**

→ **UVB: MENOS PENETRANTE → ATINGE A EPIDERME (MELANÓCITOS, QUERATINÓCITOS → CÂNCER**

→ **UVC: CAMADA DE OZÔNIO**

É o que mais cai em prova na dermatologia... Geralmente há relação direta com a EXPOSIÇÃO SOLAR! A gente tem UVA, UVB e UVC. UVC está bloqueado lá em cima na camada de ozônio. Então, o que chega pra gente de espectro solar é UVA e UVB. E como curiosidade, o UVA é muito mais penetrante, chegando até a derme, e incide o dia inteiro. Por isso, o UVA é o mais relacionado ao envelhecimento! Colágenos, fibroblastos, tá tudo na derme! É óbvio que o UVA também tem relação com câncer, mas tem mais relação ainda com o envelhecimento!

O UVB penetra muito pouco na pele! Tanto que quando o sol está baixo (nascendo ou se pondo), o UVB não consegue chegar até nós! Tem que ter uma incidência mais forte... É aquela história de 10-16h! Mas mesmo nesse horário ele penetra pouco! Só que como ele penetra pouco, isso é um grande risco, porque ele lesa a epiderme! Quem tá na epiderme? Melanócito! Melanoma! Queratinócitos (seja basais ou subrabasais)! Carcinoma baso ou espinocelular! Então, o UVB é mais vilão, ele causa queimadura, causa bronzeamento... É ele que lesa a epiderme!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

A EXPOSIÇÃO SOLAR ATÉ OS 10 ANOS DE VIDA É FATOR IMPORTANTE!

→ **CARCINOMA BASOCELULAR: EXPOSIÇÃO MAIS ESPORÁDICA**

→ **CARCINOMA ESPINOCELULAR: EXPOSIÇÃO MAIS CRÔNICA**

} ***↑Latência***

→ **MELANOMA: "MAIS VELOZ" → 20-50 ANOS → MAIS AGRESSIVO**

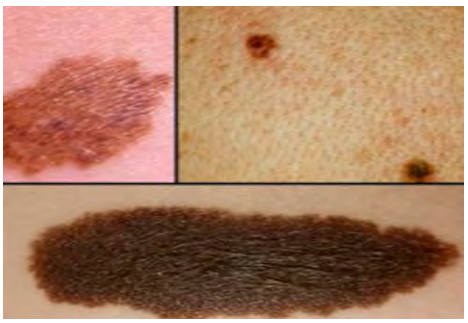
A fotoexposição é o principal risco e isso a gente sabe... Mas quando a gente fala de exposição solar, o risco maior de ter câncer se baseia na exposição que a gente teve até os 10 anos de vida! Eu posso me proteger do sol muito bem hoje (e isso é importante), mas o que mais importa é a exposição que eu tive até os meus 10 anos de idade, lá atrás! Existem as pessoas que se expõem de forma mais crônica e existem as pessoas que se expõe de forma mais esporádica... Basocelular = exposição esporádica (de férias, por exemplo); espinocelular = exposição crônica (pedreiro, carteiro, etc). Só que eles têm uma latência muito grande... Eu me expus muito ao sol quando eu era pequenininho e vou ter o câncer quando eu for muito mais velho. Aliás, os homens se expõem mais ao sol (por causa de profissão, geralmente), o que faz com que o baso e espinocelular sejam mais frequentes em homens. O melanoma, por sua vez, é mais veloz! Ele não tem uma latência tão grande para se manifestar numa idade mais velha! Está em torno dos 20-50 anos de idade... Ele é mais rápido...

MELANOMA

É o grande vilão... É mais raro do que os outros, mas é o que mais mata! Também é o que mais cai em prova!

FATORES DE RISCO: MUITOS NEVOS (SE > 20CM, MAIOR RISCO), HISTÓRIA FAMILIAR, UV, FITZPATRICK I/II, PREDISPOSIÇÃO GENETICA

Existem vários fatores de risco... Um deles é a presença de múltiplos nevos! Um nevo pode ser adquirido ou pode ser congênito... Nem todo melanoma nasce de um nevo! A maioria nasce de uma lesão nova! Surge o próprio melanoma! É aproximadamente 25% dos melanomas que nasce de um nevo já existente... O grande risco para isso é quando você tem mais de 50 nevos. Quanto mais nevos, teoricamente o risco é maior. Nos casos de nevo congênito, se maior de 20cm o risco também é maior. Outros fatores de risco são história familiar, fotoexposição e aquelas pessoas que tem os fototipos de Fitzpatrick I e II (pele clara e muito clara).



Numa situação dessa de um nevo congênito muito grande, eu não tenho nem como retirar esse nevo... Como é que eu vou retirar? É impossível... O risco é muito grande para evoluir para câncer!

Os subtipos especiais do melanoma...

EXTENSIVO SUPERFICIAL: MAIS COMUM, LENTO, DORSO EM HOMENS/PERNA EM MULHERES, LESÃO PRÉVIA, MÁCULA, RADIAL

É o mais comum de todos! Normalmente surge em cima de uma lesão prévia e cresce de uma forma mais radial! Não cresce de forma vertical! Cresce para os lados... Ele é uma mácula, uma mancha, mais frequente, de forma geral, no dorso em homens e na perna em mulheres! A mulher não fica andando com a camisa de fora... Ela anda de saia e a perna fica exposta ao sol... O homem não anda de saia, anda de calça... O crescimento é mais lento e de forma mais lateral (radial)! Surge de uma mancha, uma lesão prévia!

NODULAR: MAIS GRAVE, TRONCO/MEMBROS, LESÃO NOVA, NÓDULO, VERTICAL

É o mais grave! A localização em tronco, em membros, nem faz tanta diferença... O grande lance do nodular é nódulo, é uma lesão elevada! Não é mácula, não é plana! É nódulo, é elevada! Ou seja, ele é vertical... Ele é mais grave! Geralmente surge de uma lesão nova e vai sempre para uma forma mais vertical...

LENTIGINOSO ACRAL: LENTO, PALMA/PLANTA, MÁCULA, NEGROS, MENOR RELAÇÃO COM EXPOSIÇÃO SOLAR

Acro vem de 'extremidades'! Esse aqui é de palma e planta! Ele é interessante porque é mais frequente em negros! Olha... Os negros, de forma geral, pela camada de melanina, têm menos risco de ter câncer de pele. Agora... O negro tendo um CA de pele melanoma, geralmente é o acral! Esse é o que tem menos relação com a exposição solar! Mesmo assim, para guardar, a gente pode guardar que a palma e a planta do negro é a parte que ele tem menos melanina do corpo. Então, acral = extremidades = negros!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

LENTIGINOSO MALIGNO: LENTO, CABEÇA, MÁCULA, IDOSOS

É o que foge do padrão porque acomete pessoas numa idade mais velha... Se de uma forma geral o melanoma ocorre dos 20-50 anos, esse subtipo é de idoso! É idoso que faz lesão na cabeça (face e couro cabeludo)! É o mais lento de todos (tanto que só aparece numa idade mais velha), o de maior latência. É o 'lento maligno' = idosos. Tem um melhor prognóstico em relação aos outros.

Extensivo Superficial
Homens: Dorso

Extensivo Superficial
Homens: Dorso

Nodular
Mais Grave

Nodular
Mais Grave

Acral

Lentigo Maligno
Idosos: Cabeça

Lentigo Maligno
Idosos: Cabeça

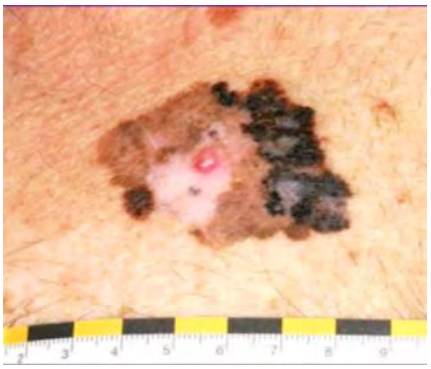
DIAGNÓSTICO: SUSPEITA + BIÓPSIA EXCISIONAL (MARGEM DE 1-2MM)

Como suspeitar?

NEVO QUE COMEÇA A SANGRAR OU COÇAR!

A gente pensa num melanoma, independente do subtipo, na suspeita de uma lesão diferente! Por exemplo: eu tenho um nevo, mas se esse nevo começa a coçar, a sangrar... Você tem que investigar!

ÁREA DE REGRESSÃO!



Quando a gente também está diante de uma lesão em que exista uma área de regressão, você deve investigar! Essa área certamente era uma área comprometida e regrediu... Isso é pior! Pode ter significado que o câncer se aprofundou... Isso não é bom! O que é bom no melanoma é quando você tem inflamação em volta! Essa inflamação em volta, principalmente por células CD8, por linfócitos mais citotóxicos, mostra que eles estão defendendo! Tanto que a pessoa imunossuprimida tem maior risco de ter câncer de uma forma geral, e na pele não é diferente (risco 3x maior)... Isso mostra que não está havendo disseminação, mostra que está havendo um maior controle...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ASPECTO DA LESÃO: ABDCE

Fora isso, o aspecto de uma lesão qualquer também vai chamar atenção! E a gente usa a regrinha do ABCDE!

A = **ASSIMETRIA**

B = **BORDA IRREGULAR**

C = **COR (2 ou + na lesão)**

D = **DIÂMETRO > 6MM**

E = **ELEVAÇÃO (ESPESSURA)**

Com a suspeita em mãos... Como biopsiar?

BIÓPSIA EXCISIONAL COM MARGEM DE 1-3mm!

Se eu tenho uma suspeita, qual o próximo passo? A gente vai fazer sempre uma dermatoscopia para enxergar mais de perto a lesão, mas o principal é fazer uma biópsia! E que tipo de biópsia a gente faz na investigação do melanoma? Biópsia EXCISIONAL, 'em volta', com uma margem que a gente considera de 1-2mm! Retira em volta e vai até o subcutâneo, até a gordura! Tira esse bloco! E se a lesão for muito grande? E se a lesão for em mão, face ou planta? É exceção... A gente pode fazer a incisional."

CUIDADO! SE LESÃO GRANDE/MÃO/FACE/PÉ = BIÓPSIA INCISIONAL (EXCEÇÃO)

Outros métodos de biópsia:* *PUNCH, SHAVE

O que procurar na biópsia?

ESPESSURA DO TUMOR → PRINCIPAL MARCADOR PROGNÓSTICO DO MELANOMA!

O que eu quero ver quando eu faço a biópsia? O que eu quero ver é a ESPESSURA! Esse é o principal critério prognóstico no melanoma! O quando ele desceu, o quanto ele invadiu para baixo! Por quê? Porque a espessura dele tem uma correlação direta com o prognóstico! Então, se cair em prova qual o principal marcador prognóstico do melanoma, responda ESPESSURA DO TUMOR!

E como avaliamos a espessura do tumor?

CLASSIFICAÇÃO DE BRESLOW → A PARTIR DA GRANULOSA!

E falando em espessura, o que a gente faz é usar uma classificação que é a mais aceita de todas: a classificação de Breslow. Vamos utilizar a classificação de Breslow mais antiga, que é geralmente a que o MS adota. Como é que eu meço o Breslow? Eu meço o Breslow da granulosa para baixo! A partir daí... Basal, espinhosa, granulosa e córnea! Lembra? Então, eu não mexo na córnea!

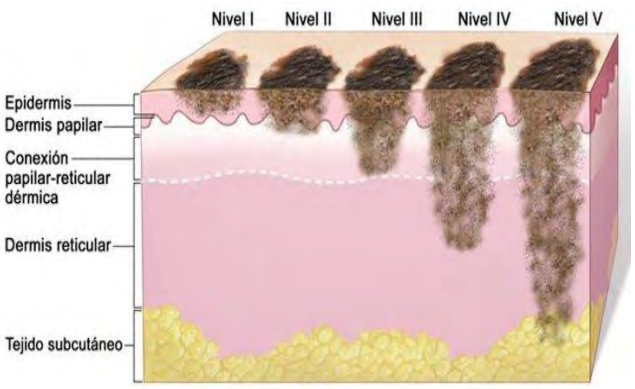
BRESLOW	ANTIGA	NOVA
I	≤ 0,75mm	Até 1cm
II	0,76mm – 1,5mm	1,01mm – 2,0mm
III	1,51mm – 3,99mm	2,01mm – 4,0mm
IV	≥ 4,0mm	> 4,0mm

- Além do histopatológico, também dispomos da **IH** como ferramenta diagnóstica. Os marcadores principais são a **PROTEÍNA S-100 e o HMB-45**. Uma limitação do exame é que ele não é capaz de diferenciar a lesão melanocítica em benigna ou maligna.

A tendência é que se utilize TNM também para CA de pele... Só que o TNM usa um índice de Breslow novo! É o seguinte... O novo Breslow seria como segue acima. A classificação antiga ainda é usada em prova. Quando a gente vai optar por qual margem vai utilizar para remover o tumor, usamos esse novo índice de Breslow!

NÍVEIS DE CLARK: MENOS UTILIZADO!

Isso era outra maneira que você tinha para avaliar, só que ao invés de você falar sobre Breslow, você utilizava como parâmetro de avaliação da espessura do tumor se 'pegou a epiderme', pegou a 'derme papilar', pegou 'derme reticular', 'subcutâneo'... É menos usado porque se o tumor pegar a derme papilar de uma pálpebra, por exemplo, é diferente de pegar a derma papilar da palma da mão! Então, a gente usa menos o Clark...



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

COM O BRESLOW EM MÃOS É POSSÍVEL A PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA!

De acordo com o Breslow, com a espessura, a gente pode eventualmente fazer a avaliação de comprometimento linfático do tumor! Se eu tenho linfonodo palpável é claro que eu vou arrancar! Mas às vezes eu não tenho! Então, aqui, você vai fazer igualzinho na mama: a pesquisa do linfonodo sentinela!

Não precisa fazer** se **IN SITU, BRESLOW I SEM RISCO e BRESLOW IV!

SE BRESLOW II/III = FAZER PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA

Vou fazer a pesquisa em Breslow II e Breslow III. Breslow IV não precisa fazer porque já tá muito avançado e eu já sei que tem!

SE BRESLOW I COM ↑RISCO (ULCERAÇÃO, REGRESSÃO, MITOSE) = TAMBÉM FAZ PESQUISA DE LINFONODO SENTINELA

O Breslow I está tão precoce que a princípio eu não precisaria fazer pesquisa de linfonodo sentinela... Exceto se for o Breslow I que tem uma gravidade maior: presença de muita mitose, áreas de regressão ou ulceração!

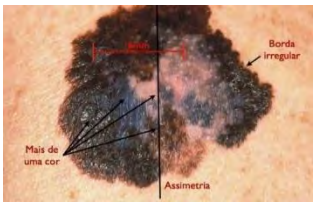
SE LINFONODO SENTINELA POSITIVO = REMOVER A CADEIA LINFÁTICA!

O que eu vou fazer se for positivo? Remover... Se o linfonodo sentinela é positivo, eu removo a cadeia linfática junto!

A investigação de envolvimento linfonodal deve ser feita com a linfocintilografia pré-operatória e biópsia do primeiro linfonodo de drenagem (linfonodo sentinela), poupando os pacientes das extensas dissecções linfáticas do passado. O LS quase sempre corresponde ao primeiro local de implantação tumoral, pois a disseminação ocorre tipicamente de forma ordenada e sequencial. A ideia é a de que, não havendo metástase no LS, há mais de 95% de possibilidade de que não ocorra doença metastática naquela cadeia.

A pesquisa do LS, embora deva ser individualizada de acordo com a idade e as comorbidades do paciente, está indicada principalmente para pacientes sem acometimento linfonodal clinicamente detectado com espessura tumoral > 0,8mm ou < 0,8mm e ulceração. Pacientes com linfonodos palpáveis ou com biópsia (+) para LS devem ser submetidos à dissecção de todos os linfonodos da respectiva cadeia de drenagens - não exatamente por aumentar a sobrevida (este benefício ainda não está esclarecido), mas pelo fato de melhorar a qualidade de vida do paciente.

Quando o exame físico dos linfonodos é duvidoso, o emprego da ultrassonografia de linfonodos pode ser indicado. O exame também pode ser indicado em: pacientes que preencham os critérios para biópsia do LS, mas não realizam o procedimento; em pacientes nos quais a biópsia do LS não é possível; e naqueles em que, apesar de biópsia positiva, a dissecção completa dos linfonodos não é realizada.



METÁSTASE? HEMOGRAMA, FUNÇÃO HEPÁTICA, TC TÓRAX/ABDOME

É uma discussão... Pesquisar ou não metástases? Do ponto de vista dermatológico, eles falam o seguinte: você pesquisa metástase se houver indícios, sintomas, manifestações sistêmicas! Do ponto de vista clinico-cirúrgico, a gente faz a pesquisa através de hemograma, função hepática, TC de tórax e abdome. TC de crânio, não, apesar de metastizar muito para crânio, até porque é um CA que nasce da crista neural). Se for prova específica de dermato, eles não gostam muito da pesquisa de metástase, não. Para a nossa prova de acesso direto, é importante! TC de crânio só se manifestações neurológicas!

E como tratar? IMPORTANTE! RESSECÇÃO COM MARGEM DE SEGURANÇA!

IN SITU	*0,5cm – 1,0cm*
< 1mm	*1cm*
1-2mm	*1-2cm*
> 2mm	*≥ 2cm*

O tratamento se baseia em remover o tumor com margem de segurança! Isso tem caído em prova...

O **TRATAMENTO ADJUVANTE** fica indicado para os tumores em estágios IIB, IIC e III, quando se tem risco elevado de recorrência e óbito. Até pouco tempo a única opção era o interferon alfa em altas doses. Atualmente, a imunoterapia com a classe de inibidores da PD1 - NIVOLUMABE e PEMBROLIZUMABE. Outra opção é o anticorpo monoclonal contra o receptor CTLA4 do linfócito - IPILIMUMABE. Outras opções consistem na terapia direcionada a proteína quinase ativadora mitogênica (MAPK) com uso do DABRAFENIBE, TRAMETINIBE e VEMURAFENIBE.

Em caso de metástases confirmadas:

- Solitária ou limitada: ressecção ou terapia sistêmica, principalmente quando há progressão da metástase;

- Disseminadas sem acometimento de SNC: terapia sistêmica;

- Disseminadas com acometimento de SNC: cirurgia/radioterapia ou terapia sistêmica.

Nos pacientes com melanoma metastático, o tempo mediano de sobrevida é estimado em torno de 8 meses.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CARCINOMA BASO/ESPINOCELULAR:

FATORES DE RISCO: FENÓTIPO CLARO, IDADE AVANÇADA, HOMENS, UV, CERATOSE ACTÍNICA

Os fatores de risco são bem semelhantes... É a pessoa que tem uma pele mais clara (Fitzpatrick I e II), idade mais avançada (tumores que levam mais tempo para surgir, ↑latência), homens (se expõem mais ao sol), UV e, como lesão pré-maligna, a gente tem a ceratose actínica (lesão do espinocelular). Mas... Vamos dizer que 0,5% das pessoas que tem ceratose actínica podem encaminhar um dia para CA de pele. É aquele velhinho que tem a pele áspera... A maioria não desenvolve o câncer, mas é considerada uma lesão pré-maligna para o espinocelular.

A INCIDÊNCIA ESTÁ AUMENTANDO PORQUE A POPULAÇÃO ESTÁ ENVELHECENDO

Por que a incidência está aumentando? Por um motivo principal... Porque a população está envelhecendo!

DIAGNÓSTICO: BIÓPSIA

Pode eventualmente ser até incisional, diferente do melanoma. A chance de metástase é bem menor! O basocelular quase não faz metástase; o espinocelular tem um pouco mais de risco.

TRATAMENTO: REMOÇÃO TOTAL (MÍNIMA MARGEM DE SEGURANÇA)

O que a gente faz é uma remoção total com uma mínima margem de segurança, não precisando respeitar aqueles valores todos do melanoma.

CARCINOMA BASOCELULAR

MAIS COMUM NO MUNDO, FOTOEXPOSIÇÃO, 2/3 SUPERIORES DA FACE

É o câncer mais comum no mundo! De forma geral, na população, ele é o mais frequente de todos! Está relacionado à fotoexposição, claro, e acomete 2/3 superiores da face! É do lábio superior para cima! Normalmente quem pega lábio inferior é o CEC!

MAIS RELAÇÃO COM EXPOSIÇÃO ESPORÁDICA (PRINCIPALMENTE < 10 ANOS DE VIDA)

Em vez de exposição crônica, mantida, está relacionado com uma exposição solar mais esporádica, principalmente aquela antes dos 10 anos de vida! É o principal fator de risco!

SEM CORRELAÇÃO DIRETA COM ÁREA DE EXPOSIÇÃO SOLAR MÁXIMA

Tem uma relação com a exposição solar, mas não necessariamente com a área que 'mais pega sol'. Você pode fazer um basocelular em volta do olho, atrás da orelha (em vez de cabeça, nariz, que são mais diretamente afetadas pelo sol).

NÃO TEM LESÃO PRÉ-MALIGNA/NÃO METASTATIZA/PASSADO DE ACNE PROTEGE

Não tem lesão pré-maligna... A ceratose actínica é do CEC! Não faz metástase! E uma curiosidade: passado de acne protege! Não se entende muito bem o porquê.

NÓDULO ULCERATIVO PEROLADO COM TELANGIECTASIAS

Lesão perolada, perlácea, com telangiectasias... Clássica descrição de prova!

MORFEIFORME: NÃO ULCERA/RECIDIVANTE (PARECE CICATRIZ)

Existe uma outra forma menos comum, que é tipo como se fosse uma esclerodermia. É uma cicatriz na pele, que é morfeiforme (ou esclerodermiforme), que não ulcera e que é recidivanta.

Morfeiforme

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CARCINOMA ESPINOCELULAR

MAIS RISCO DE METÁSTASE QUE O CBC; NEGROS; TRANSPLANTADOS (é o + comum de transplantados)

HIV+ = CBC!

O espinocelular a princípio mantém algumas características que a gente já viu, mas tem alguns detalhes para a prova: primeiro, ele tem mais risco de metástase que o CBC! Também é o CA de pele mais associado à negros! Então, entre CBC, CEC e melanoma, é o mais associado a negros! Transplantado é imunodeprimido... Imunodeprimidos têm risco maior de ter câncer, especialmente na pele (3x maior que a população geral). Agora, o interessante é que o transplantado, quando faz CA de pele, tem 7x mais risco de fazer o CEC do que o CBC! Câncer de pele em transplantado é CEC! E como curiosidade... Câncer de pele em HIV+ é CBC!

LESÕES PRÉVIAS: QUEIMADURA (ÚLCERA DE MARJOLIN), CICATRIZ, HPV, CERATOSE ACTÍNICA, CORNO CUTÂNEO...

Talvez seja o ponto mais importante para a prova... O câncer surge numa área já de lesão prévia! Então, surgiu em área de queimadura, é CEC! Em área de cicatriz, CEC! HPV, CEC! Área de corno cutâneo (‘chifre na pele’), CEC! Ceratose actínica, CEC!

ORELHA E LÁBIO MAIS COMUM NO HOMEM

Quando atinge orelha e lábio, dizem que é mais comum em homem. Talvez seja porque o cabelo da mulher cobre essas partes e o batom protege mais o lábio.

IN SITU (DOENÇA DE BOWEN): PLACA ACHATADA RÓSEA

CEC in situ no PÊNIS = PAPULOSE BOWENOIDE/ERITROPLASIA DE QUEYRAT

O CEC in situ é a doença de Bowen! Placa achatada rósea! Pode ser anal, onde quer que seja... Ouviu falar em CEC in situ, guarde doença de Bowen! Uma forma de CEC in situ no pênis é a papulose bowenoide (pele) e a eritroplasia de Queyrat (mucosa).

INVASIVO: PLACA ERITEMATOSA CERATÓTICA

O CEC mais invasivo é uma lesão ceratótica, espessa. Não tão nodular como é, por exemplo, um CBC... É uma placa mais ceratótica espessada.

OBS: VITILIGO NÃO É FATOR DE RISCO PARA CÂNCER DE PELE!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

5) OUTRAS DERMATOSES

ACNE VULGAR

- É uma doença dos folículos pilossebáceos, cuja lesão básica é o **COMEDÃO**, uma elevação da pele perifolicular de 1-2mm, por conta do acúmulo de sebo e queratinócitos no istmo do folículo (porção entre a epiderme e o ponto de drenagem da glândula sebácea). Após a formação do comedão, pode-se iniciar um processo inflamatório, em que se destaca a participação de uma bactéria anaeróbica gram-positiva: **CUTIBACTERIUM ACNES** (ou ainda conhecida pelo nome anterior **PROPIONIBACTERIUM ACNES**). A evolução se dá então com pápulas, pústulas, nódulos e abscessos que podem deixar cicatriz após resolução.

- A acne pode ser classificada de acordo com a gravidade em graus:

I: não inflamatório ou acne comedônica;

II: papulopustulosa;

III: nódulo-cística ou nódulo abscedante;

IV: acne conglobata (abscesso fistulizantes, bridas e lesões queloidianas;

IV: acne fulminans (sinais sistêmicos e vasculite).

- O diagnóstico é clínico e o tratamento varia com a gravidade:

I: agentes tópicos, como os retinoides (1ª linha - tretinoína ou isotreetinoiína), acido azelaico ou sabonetes de enxofre ou ácido salicílico;

II:associa-se um agente tópico com ação contra a C. acnes, como peróxido de benzoíla (dupla ação: comedolítica e antibacteriana), eritromicina ou clindamicina.

III-V: devem ser utilizados antibióticos sistêmicos, ACO nas mulheres com achados de hiperandrogenismo e **ISOTRETINOÍNA ORAL** (derivado do ácido retinoico). Cabe marcar que alguns autores recomendam o uso apenas em casos graves e refratários. Vale lembrar que a droga é contraindicada nos casos de gestação, hepatopatia e nefropatia). Na acne grau V, para evitar exacerbações, também se utiliza a prednisona em dose anti-inflamatória.

PRURIGO

- São **pápulas acompanhadas de prurido**, mais comuns na infância. Relacionadas geralmente a hiperssensibilidade a insetos.

PELAGRA

- Dermatose ocasionada pela deficiência de vitamina B3 (niacina). Mais comum em desnutridos, principalmente alcoólatras e ex-obesos submetidos a cirurgia bariátrica. Clinicamente é marcada como a doença dos 3 D's: **DERMATITE, DEMÊNCIA e DIARREIA**. Com relação a lesão cutânea, temos um **RASH HIPERPIGMENTADO SIMÉTRICO**, que ocore tipicamente em áreas de exposição solar.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

HEMATOLOGIA

2023

@casalmedresumos

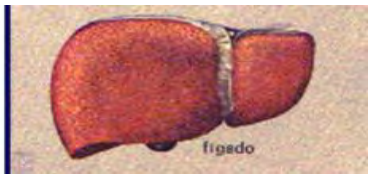
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. CONCEITOS INICIAIS

Antes de discutir as anemias, vamos primeiro dar um geral na hematologia em si... Vamos começar vendo como são formadas as hemácias, naquele processo que a gente conhece como hematopoese ou eritropoise!

VIDA EMBRIONÁRIA → HEMATOPOISE PELO SISTEMA RETICULOENDOTELIAL → BAÇO, FÍGADO E LINFONODOS

Vocês sabem desde o primário que quem faz a hematopoiese é a medula óssea (MO) vermelha. Isso é verdadeiro, mas nem sempre foi assim! Quando nós éramos embriões, não tinha síntese de célula hematológica em MO, visto que no inicio da vida embrionária nós nem tínhamos tecido ósseo formado. Então, na vida gestacional, nós fabricávamos células hematológicas no chamado 'sistema reticulo-endotelial', que basicamente é composto por baço, fígado e linfonodos.



LOGO APÓS O NASCIMENTO → HEMATOPOIESE POR QUALQUER OSSO → "TUDO ERA MO VERMELHA"

Isso foi se modificando até que, com nosso nascimento, a gente começasse a utilizar o osso para fazer essa hematopoese. E aí, a partir do nosso nascimento, não tem nenhuma distinção entre MO vermelha e MO amarela. No início é TUDO MO VERMELHA. Então, no início nós fabricávamos células hematológicas de qualquer osso do nosso corpo.

A PARTIR DOS 5 ANOS → SURGIMENTO DA MO AMARELA → HEMATOPOISE SOMENTE PELA MO VERMELHA

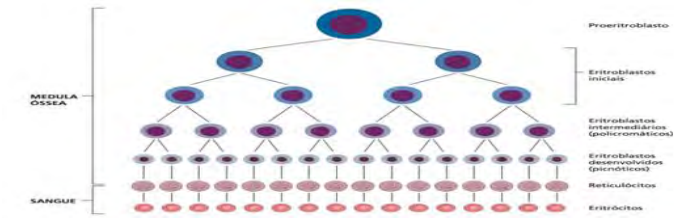
- OSSOS ACHATADOS/CHATOS → CRÂNIO, ILÍACO, COSTELAS, ESTERNO; OSSOS LONGOS → EPÍFISE DE FÊMUR E ÚMERO

Isso vai se modificando a partir dos cinco anos de idade, quando a gente começa a ter alguns territórios de MO invadidos por células adiposas, células de gordura, se convertendo em MO amarela. Isso começa a acontecer a partir dos 5 anos e fica assim até a vida adulta. Hoje em dia, a nossa hematopoiese normal se dá apenas pela MO vermelha, que só vai ter, basicamente, em ossos achatados/chatos, como ossos do crânio, ilíaco, costelas, esterno... E também em ossos longos, como fêmur e úmero. Isso é NORMAL!

HEMATOPOISE EXTRA-MEDULAR → RECRUTAMENTO DO SISTEMA RETÍCULO-ENDOTELIAL → "QUANDO A MO NÃO DÁ CONTA DO RECADO" → EX: BETATALASSEMIA MAJOR/METAPLASIA MIELOIDE AGNOGÊNICA

E antes de entrar nas doenças, olha só que interessante: pode acontecer, por alguma patologia, uma incapacidade da MO de dar conta da hematopoiese. Quando isso começar a acontecer, pra gente não morrer, a gente começa a recrutar sítios antigos de hematopoiese. Então, olha o conceito: quando a pessoa tem uma doença em que haja uma percepção de que a MO vermelha não consegue sozinha dar conta da hematopoiese, para que o doente não morra, eu volto a fazer hematopoise em outros sítios antigos, que é a chamada **hematopoiese extra-medular**. A gente começa a pegar aqueles sítios do sistema reticulo-endotelial: baço e fígado começam a fabricar células imunológicas - algumas doenças fazem isso, como: beta-talassemia major e metaplasia mielóide agnogênica (MMA).

ERITROPOIESE:



TODAS as células adultas da hematologia (linfócito, neutrófilo, monócito, hemácia e plaqueta) que estão à direita derivam (do lado esquerdo) de um progenitor comum → **CÉLULA TRONCO** (stem cell). Nessa diferenciação de células imunológicas, num primeiro passo, a célula tronco, para gerar uma célula hematológica adulta, toma uma decisão inicial que é se diferenciar em uma das duas linhagens: **LINFOIDE OU MIELOIDE**. Se num primeiro momento a célula tronco resolver diferenciar-se na linhagem linfoide, ela vai sofrer uma maturação para gerar células adultas chamadas de linfócitos, que podem ser linfócito T ou linfócito B. Se por um acaso aquela célula tronco começar a caminhar numa diferenciação da linhagem mielóide, eu vou ter uma gama muito maior de possibilidades de células hematológicas adultas. Repara que essa linhagem mielóide, logo no princípio, tem que tomar uma outra decisão que é se diferenciar em duas colônias (uma mais superior e uma mais inferior).

MIELOBLASTO → GRANULÓCITOS (NEUTRÓFILOS, EOSINÓFILOS E BASÓFILOS)

Nessa colônia mais superior ela vai dar origem lá na frente a outros tipos de leucócitos, mas há um caminho a ocorrer de diferenciação celular, porque quando tende a ir pra essa linhagem, ela tem duas possibilidades: virar **MIELOBLASTO OU MONOBLASTO**. Esse sufixo BLASTO, que veremos muito ao longo do bloco de hematologia, é um sufixo que faz referência à células bebês/jovens/imaturas, que ainda vão ter que sofrer maturação. Então, se a linhagem mielóide se diferenciou naquela colônia de cima e agora virou um **MIELOBLASTO**, quando ela se diferenciar um pouco mais, virar uma célula adulta, ela vai se chamar **GRANULÓCITO.** Esse **GRANULÓCITO** é uma célula hematológica do tipo leucócito que tem vários grânulos no seu citoplasma. Na dependência do tipo de grânulo que esse leucócito tiver, ele vai ganhar nomes que conhecemos: se forem grânulos neutros → **NEUTRÓFILO**; grânulos avermelhados → **EOSINÓFILO**; grânulos azulzinhos → **BASÓFILO.**

MONOBLASTO → MONÓCITOS/MACRÓFAGOS

Agora... Se houver na linhagem de cima uma diferenciação em **MONOBLASTO**, ele vai se tornar uma célula adulta chamada de **MONÓCITO**. Conceito: se esse monócito sair da corrente sanguínea e for para o tecido, ele vai mudar de nome e passará a chamar-se de **MACRÓFAGO.**

ERITROBLASTO → RETICULÓCITO → HEMÁCIA ADULTA

Por ultimo... Se a linhagem mielóide resolver se diferenciar na colônia de baixo, ela vai virar **HEMÁCIA OU PLAQUETA**. Repara o conceito: a hemácia e a plaqueta derivam de um progenitor comum a elas. Para virar uma hemácia, primeiro ela se diferencia em uma célula BEBÊ/JOVEM chamada de **ERITROBLASTO**. A partir daí, vai caminhar para virar uma hemácia adulta. Esse eritroblasto se converte em **RETICULÓCITO** e a MO joga o reticulócito pronto na corrente sanguínea. Esse reticulócito, NA CORRENTE SANGUÍNEA, é que vai se diferenciar em uma hemácia adulta que a gente conhece.

MEGACARIOBLASTO → MEGACARIÓCITO → PLAQUETAS

E na linhagem mielóide ainda lá de baixo, para gerar uma plaqueta, primeiro temos uma célula bebê, que é um **MEGACARIOBLASTO**, uma célula muito grande, que se diferencia no **MEGACARIÓCITO**, que já é adulta. Esse megacariócito, então, se fragmenta em **PLAQUETAS**.

COMBUSTÍVEIS PARA A ERITROPOISE: EPO (estímulo a MO), **FERRO** (transporte de O_2), **VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO** (síntese de DNA).

Uma hemácia bebê é um eritroblasto. Uma hemácia adulta é um eritrócito. Você tem que ter o conhecimento da formação das hemácias porque a gente precisa saber que devemos fornecer à MO alguns substratos que são indispensáveis para que uma hemácia adulta seja fabricada. Esses substratos eu chamo de "combustíveis da eritropoise". Esses combustíveis são: eritropoetina (estimula a MO a fazer eritropoese), ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Ferro é indispensável para gerar uma hemácia porque a hemácia no nosso corpo tem uma única função que é de transporte de oxigênio. A hemácia vive para isso! Ela faz isso ligando o oxigênio a uma molécula chamada hemoglobina e pra gente fabricar hemoglobina a gente precisa do ferro, pois ele faz parte da hemoglobina! Se não tiver ferro eu não consigo gerar Hb. Se não consigo gerar Hb, não tem porque fabricar hemácia porque não vai conseguir carrear o oxigênio! Logo, o ferro é INDISPENSÁVEL para fazer a eritropoese! O ácido fólico e a vitamina B12 também são indispensáveis para que se faça síntese de DNA, fabrique material genético. Olha a lógica, para fazer eritropoiese é necessário que haja multiplicação de células da hematologia, pra fazer a eritropoiese é necessário multiplicar os precursores das hemácias e para multiplicar célula tem que multiplicar o DNA... Se não tiver ácido fólico e vitamina B12 eu não multiplico o DNA, não multiplico célula, não multiplico uma eritropoiese... São elementos indispensáveis parar gerar uma hemácia adulta!

AS HEMÁCIAS SÃO <u>ANUCLEADAS</u> PARA FACILITAR O TRANSPORTE DE O_2 → FORMATO <u>BICÔNCAVO</u>

Uma grande função que a hemácia tem no nosso corpo é carregar oxigênio. Essa hemácia faz uma adaptação que é muito vantajosa para o ser humano, que é a perda do núcleo. A HEMÁCIA É ANUCLEADA e isso é uma vantagem. Isso permite que eu tenha mais espaço livre para carregar O2. Logo, durante a hematopoiese, os precursores das hemácias vão expulsando o núcleo para que uma hemácia adulta seja uma célula ANUCLEADA. O formato da hemácia é esférico né? Não... É BICÔNCAVO!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

HEMÁCIAS = VIDA MÉDIA DE 120 DIAS → HEMOCATERESE (BAÇO)

E qual a vida média das hemácias mesmo? 120 dias! É o processo de HEMOCATERESE, realizado principalmente pelo baço! Isso não é doença! Isso é normal! Não é a mesma coisa que hemólise, que significa a morte prematura de hemácias! Isso sim é doença!

A MO NÃO JOGA A HEMÁCIA PRONTA PARA O SANGUE → OS RETICULÓCITOS SE TRANSFORMAM EM HEMÁCIAS APÓS 3 DIAS DE CIRCULAÇÃO NA CORRENTE SANGUÍNEA!

A nossa medula óssea NUNCA, NUNCA joga a hemácia pronta para a corrente sanguínea. A nossa MO, na realidade, joga para o sangue o precursor mais imediato das hemácias que é o reticulócito. O reticulócito, APÓS TRÊS DIAS CIRCULANDO NO NOSSO SANGUE, é CONVERTIDO EM UMA HEMÁCIA ADULTA. Isso parece bobagem, mas é fundamental para entendermos as anemias.

Esse conceito é importante porque sempre que eu estiver fazendo muita eritropoiese, proliferando essa linhagem das hemácias, eu estarei jogando excesso de reticulócitos para a corrente sanguínea! E se por acaso ocorrer uma doença em que eu não consiga produzir essa linhagem das hemácias, eu vou parar de jogar reticulócitos para a corrente sanguínea! São os reticulócitos que a MO joga, de fato, para o sangue!

INVESTIGAÇÃO INICIAL:

É fundamental que nós tenhamos em mente essa investigação, porque cai muito em prova! É o esquema que a gente tem que utilizar sempre diante de um quadro de anemia!

(1) HEMOGRAMA → EXISTE ANEMIA?

Para dar o diagnóstico de anemia é tranquilo... Você pede um hemograma e lá você vê a contagem de hemácias, hemoglobina... Beleza! Só que eu tenho que saber, na realidade, qual a causa dessa anemia! Como se aproximar da possível da etiologia? Olha o conceito...

(2) RETICULÓCITOS → HIPERPROLIFERATIVA OU HIPOPROLIFERATIVA?

O 1º exame que você faz assim que você confirma através do hemograma que a pessoa tem uma anemia, é calcular o valor de reticulócitos! Isso aqui é fundamental! Você consegue dividir todas as formas de anemia em dois grandes grupos:

HIPERPROLIFERATIVA → Medula óssea consegue responder à anemia **(COM RETICULOCITOSE > 2%)**

Tem um grupo de anemias em que a MO está saudável, tem todos os combustíveis necessários. Diante dessa situação, a MO, diante de uma anemia, vai conseguir proliferar intensamente a linhagem eritrocitária e vai conseguir enviar uma grande quantidade de reticulócitos para a corrente sanguínea = ANEMIAS HIPERPROLIFERATIVAS. Certamente, para isso acontecer, o paciente perdeu ou está perdendo hemácias na PERIFERIA! A MO está saudável! Anemias hemolíticas ou sangramento agudo podem gerar esse quadro!

HIPOPROLIFERATIVA → Medula óssea não consegue responder à anemia **(SEM RETICULOCITOSE < 2%)**

Tem um outro grupo de várias outras anemias em que a MO não consegue responder a anemia. Pode ser que ela esteja doente ou que ela não disponha dos combustíveis necessários. Logo, ela não consegue fazer proliferação das linhagens das hemácias. Não consegue gerar reticulócito para jogar na corrente sanguínea! Você vai olhar o exame de sangue e a pessoa não tem reticulocitose!

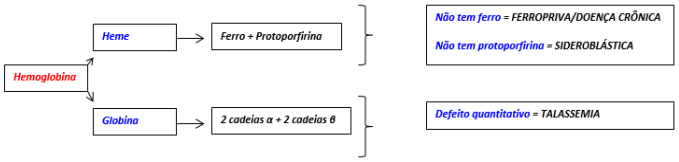
HIPERPROLIFERATIVAS	**- Anemia hemolítica** **- Sangramento agudo**
HIPOPROLIFERATIVAS	**- Anemias carenciais (ferro, B12, folato)** **- IRC (EPO)** **- Anemia da doença crônica** **- Anemia sideroblástica**

Fica atento em prova! Em uma prova, dificilmente vão cobrar sangramento agudo! Então, se pintar na sua questão uma anemia com reticulocitose, deve ser anemia hemolítica! O problema, claro, é que nós temos vários tipos de anemias hemolíticas! Isso será discussão da próxima aula! O que vamos ver na aula de hoje são as anemias hipoproliferativas! É aquela anemia que a MO não consegue dar conta, não consegue jogar reticulócitos! Quais as possibilidades pra isso? Não ter combustível! Uma anemia carencial! Ferro, B12, ácido fólico... Pode ser também uma anemia da insuficiência renal crônica, com falta de EPO! Outra possibilidade é a anemia da doença crônica, situação em que a pessoa tem ferro no corpo, mas que não está sendo usado, está preso no estoque! A anemia sideroblástica, outra causa, será o último tópico da aula!

(3) MORFOLOGIA DA HEMÁCIA (VCM/HCM)

HEMÁCIA = "SACO DE HEMOGLOBINA"

O 2ª passo para achar a causa da anemia é fazer o estudo morfológico da hemácia, ou seja, saber como está o tamanho e a cor da hemácia. E como é que uma hemácia pode variar de tamanho e de cor? Para entender... Já falei pra vocês que a hemácia vive para transportar oxigênio! E ela faz isso ligando o oxigênio à molécula de hemoglobina! Então, a hemácia é como se fosse um saco onde eu coloco hemoglobina dentro. Se, por acaso, a pessoa tiver alguma doença, alguma dificuldade em gerar hemoglobina, eu não vou conseguir encher esse saco. Logo, a hemácia fica vazia, fica pequena, fica clarinha. Quem dá cor à hemácia é o seu conteúdo, é a hemoglobina!



E quais são as possibilidades da pessoa não conseguir encher esse saco, não conseguir fabricar hemoglobina? Se eu entender isso, vou entender as causas de anemia com hemácia pequena (microcítica) ou clara (hipocrômica). A hemoglobina é formada pela união do grupamento heme com cadeias de proteínas chamadas globinas. O grupamento heme, por sua vez, é gerado da união do ferro com uma molécula estranha chamada de protoporfirina. Lembra que eu te falei que o ferro era fundamental para fabricar a hemoglobina? Ele faz parte do grupamento heme! Junto ao grupamento heme, nós temos 4 cadeias de globina. O mais comum de fabricarmos, encontrarmos, são duas cadeias alfa e duas cadeias beta. É assim que fabricamos a hemoglobina! O problema é que podem existir defeitos nessa fabricação... Olha o raciocínio! Quando temos uma deficiência de ferro (anemia ferropriva), não formamos a porção heme. Se não tem heme, não temos hemoglobina... Se não tem hemoglobina, o saco (hemácia) vai ficar vazio! O saco de hemácias fica pequeninho, fica clarinho! Por isso a anemia ferropriva tipicamente é microcítica e hipocrômica! Outro exemplo é a anemia por doença crônica, no qual o paciente, apesar de ter ferro no corpo, não consegue utilizá-lo... Então, é como se não tivesse! Logo, não forma o grupamento heme, não forma hemoglobina... Também pode ser microcítica e hipocrômica! Não memorize! Entenda! Quer ver outro exemplo? Tem um tipo de anemia, que veremos hoje, que faz com que o paciente não consiga fabricar protoporfirina! Ferro ela tem, mas protoporfirina, não! É a anemia sideroblástica! A pessoa fica 'aborratada' de ferro, mas não usa, porque não tem protoporfirina! Siderúrgicas não são as empresas que trabalham com ferro? Poisé... E aí é o mesmo esquema! Sem protoporfirina não tem heme, sem heme não tem hemoglobina, sem hemoglobina a anemia pode ser microcítica e hipocrômica! Em relação à globina... Existe uma doença chamada talassemia, que é um defeito na produção normal das cadeias alfa ou beta (alfa ou beta talassemias). Aqui também não se formará globina! Sem globina, não haverá a formação de hemoglobina! Sem hemoglobina, a anemia também pode ser microcítica e hipocrômica! Não memorize! Entenda!

DIAGNÓSTICO:

Posso dar o diagnóstico de anemia por **HEMÁCIAS OU HEMOGLOBINA OU HEMATÓCRITO.** "Qualquer um dos três!"

- **TAMANHO DA HEMÁCIA: VCM.**
- **COR DA HEMÁCIA: HCM** (melhor parâmetro) e **CHCM.** "A gente usa muito mais na prática e na prova o HCM!"
- **ÍNDICE DE ANISOCITOSE: RDW.** "É a variação do tamanho das hemácias."

E quais os valores normais no hemograma?

***Hemácias:* 4-6 milhões**
***Hemoglobina:* 12-17 g/dl**
***Hematócrito:* 36-50%**
***Reticulócitos:* 0,5-2%**
***VCM:* 80-100**
***HCM:* 28-32**
***CHCM:* 32-35**
***Plaquetas:* 150.000-400.000**
***RDW:* 10-14%**
***Leucócitos:* 5.000-10.000**

ATENÇÃO! MONOCITOSE pode indicar MIELODISPLASIA!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ATENÇÃO!

Sempre corrigir o valor dos reticulócitos! Quando em valor percentual, seu valor pode estar superestimado em um paciente anêmico!

Em resumo...

Sempre que possível, utilizar **contagem de reticulócitos**. Normal: < 100.000

Índice de Reticulócitos Corrigido (IRC): Ht/40 x % reticulócitos ou Hb/15 x % reticulócitos. Normal: < 2% (2,5% segundo algumas referências).

Contudo, algumas questões, para dificultar um pouco, só fornecem a hemoglobina e o hematócrito. Nesses casos temos que usar o Índice de Reticulócitos Corrigido (IRC). Ele pode ser calculado de duas formas: Ht/40 x % reticulócitos ou Hb/15 x % reticulócitos. Por exemplo, se um paciente com Ht = 32% apresenta 2,4% de reticulócitos, o IRC é de 32/40 x 2,4 = 1,92%. Ou seja, este paciente é portador de anemia hipoproliferativa (índice de reticulócitos corrigido < 2%). Outro paciente com Hb = 10 e 2,8% de reticulócitos, por exemplo, também seria portador de anemia hipoproliferativa (IRC = 10/15 x 2,8 = 1,86%).

Em caso de Ht < 30%, é recomendável empregar o Índice de Produção Reticulocitária (IPR), que nada mais é que a metade do índice de reticulócitos corrigido. Por quê? Na anemia, a eritropoetina estimula a medula a lançar no sangue as *shift cells*, reticulócitos ainda mais jovens cujo tempo de maturação é de mais ou menos dois dias, o dobro do normal. Ou seja, nesses pacientes com anemia, os reticulócitos produzidos durante um dia correspondem a apenas metade do número absoluto de reticulócitos presentes no sangue. Portanto, para estimar a produção medular reticulocitária, temos que dividir a contagem de reticulócitos (ou o IRC) por 2, chegando ao IPR. Exemplo prático: em paciente com Ht = 24% e reticulócitos = 6% teríamos IRC = 24/40 x 6 = 3,6%. Só que, como o Ht é inferior a 30%, vamos dividir este número por 2 para obter o IPR: 3,6/2 = 1,8%. Ou seja, estamos diante de um caso de anemia hipoproliferativa.

Então...

ANEMIAS MICRO/HIPO: FERROPRIVA, DOENÇA CRÔNICA, SIDEROBLÁSTICA, TALASSEMIAS.

"Só existem essas no mundo! Já vimos o porquê!"

ANEMIAS NORMO/NORMO: FERROPRIVA, DOENÇA CRÔNICA, IRC, HEMÓLISE, APLÁSICA.

Por enquanto, aceite! Ferropriva e doença crônica também podem cursar com anemia normocítica e normocrômica em um dado momento! Ao longo da aula você vai entender! A anemia da IRC também vai ser normo/normo, visto que não tem nenhuma alteração na hemoglobina (houve só uma redução de estímulo hormonal). A anemia hemolítica pode ser normo/normo (pode ser macrocítica também). A aplásica também pode ser normo/normo.

ANEMIAS MACROCÍTICAS: MEGALOBLÁSTICA, HEMÓLISE, ÁLCOOL, APLÁSICA.

A causa principal para a prova é a megaloblástica! O VCM geralmente é muito maior que 100! A hemólise também pode ter macrocitose... Álcool, por toxicidade à MO, que passa a produzir hemácias grandes. Em ambulatório, a gente até costuma utilizar a macrocitose como um marcador de que a pessoa não parou de beber. A aplásica também pode ser macrocítica!

ANEMIAS HIPERCRÔMICAS: ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA.

Só existe essa situação! Quem dá cor pra hemácia é a hemoglobina! É a doença em que a pessoa fica 'abarrotada' de hemoglobina! A estrutura da hemácia fica em outro formato (em esfera) e isso altera o citoesqueleto da hemácia! É uma doença hereditária! A hemácia fica com o formato de uma esfera! É assunto da aula que vem, porque é uma anemia que faz hemólise! É uma hemácia gorda! Vai morrer antes do tempo!

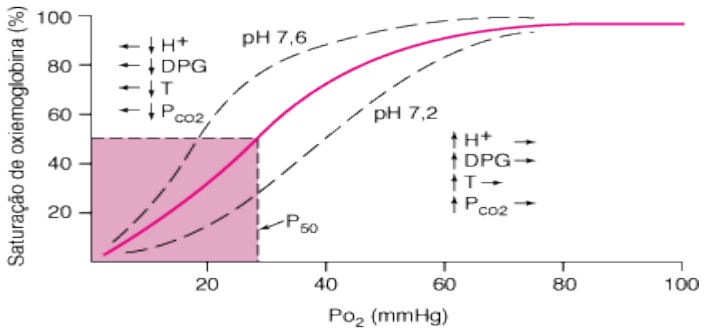
ATENÇÃO!

Nos casos de deficiência ferropriva e de folato/B12 simultâneas, o VCM pode estar normal! Um puxa pra cima e outro puxa pra baixo!

ATENÇÃO!

2,3 DIFOSFOGLICERATO (DPG)

É uma substância que reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Isso não seria ruim? Não! Resulta na maior liberação de oxigênio para os tecidos em qualquer pressão parcial de oxigênio (desvia para a direita a curva de dissociação da hemoglobina).



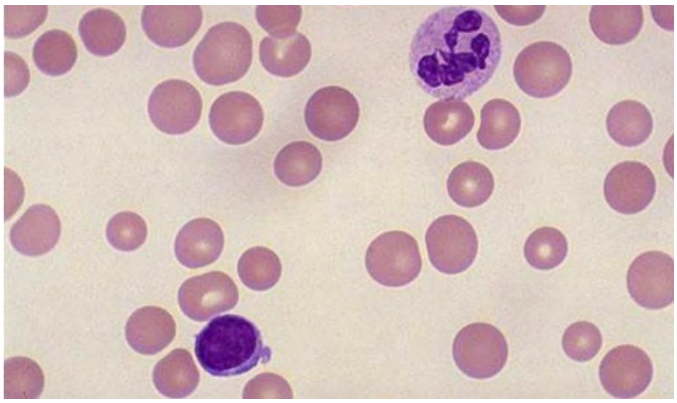
LEMBRA!

Muitas vezes o paciente pode manifestar uma anemia apenas com DESCOMPENSAÇÃO DAS SUAS DOENÇAS DE BASE! Nem sempre haverá o quadro clínico clássico!

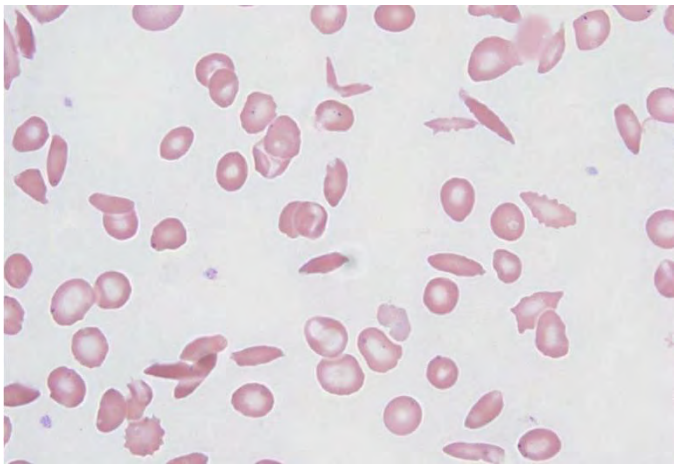
Análise do Sangue Periférico

POIQUILÓCITOS

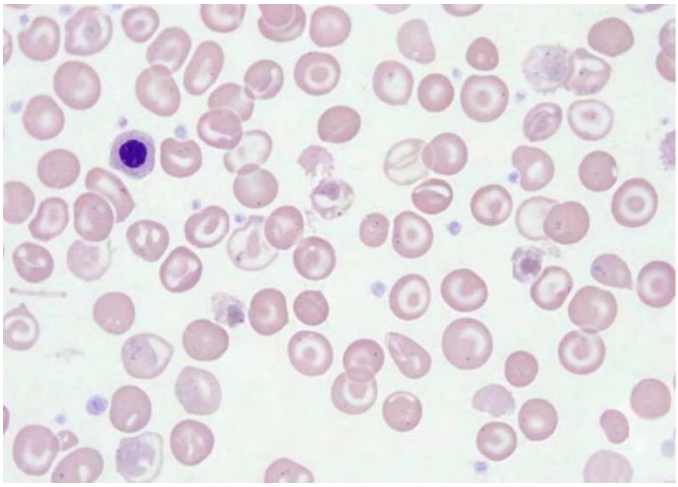
> **Macroovalócitos:** hemácias aumentadas e de forma oval, encontradas na anemia megaloblástica



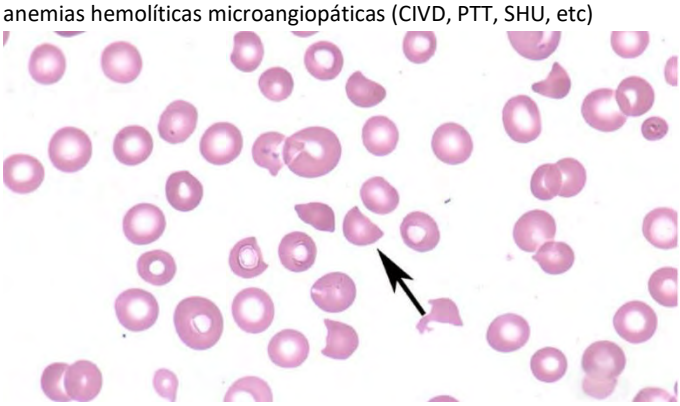
> **Drepanócitos** (hemácias afoiçadas): típicas da anemia falciforme



> **Microesferócitos:** encontrados na esferocitose hereditária e em algumas anemias hemolíticas autoimunes

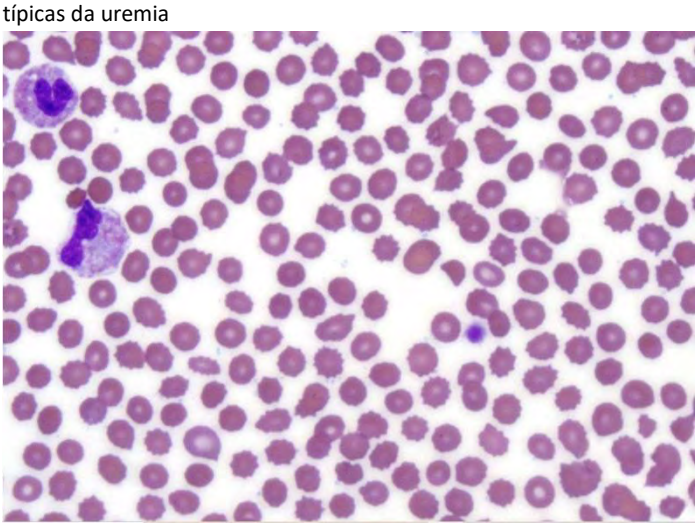


> **Esquizócitos** (hemácias fragmentadas): as mais clássicas são os ceratócitos ou queratócitos (em formato de capacete), típicas das anemias hemolíticas microangiopáticas (CIVD, PTT, SHU, etc)

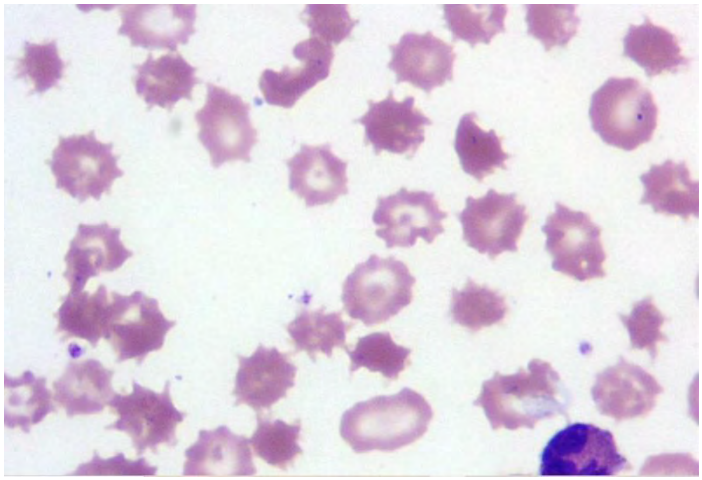


Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

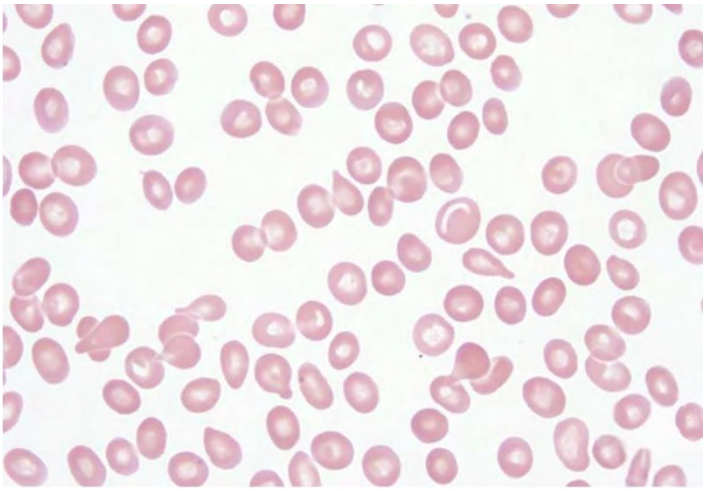
> **Equinócitos** (hemácias crenadas): também chamadas de burr cells, típicas da uremia



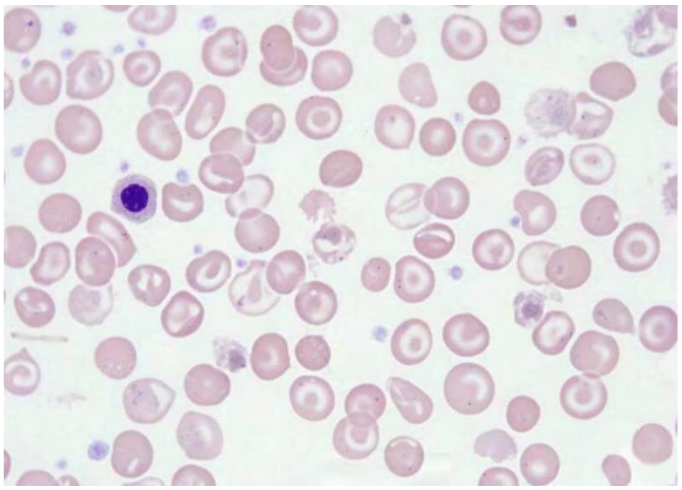
> **Acantócitos** (hemácias espiculadas): chamadas de spur cells, encontradas na doença hepática grave e na abetalipoproteinemia



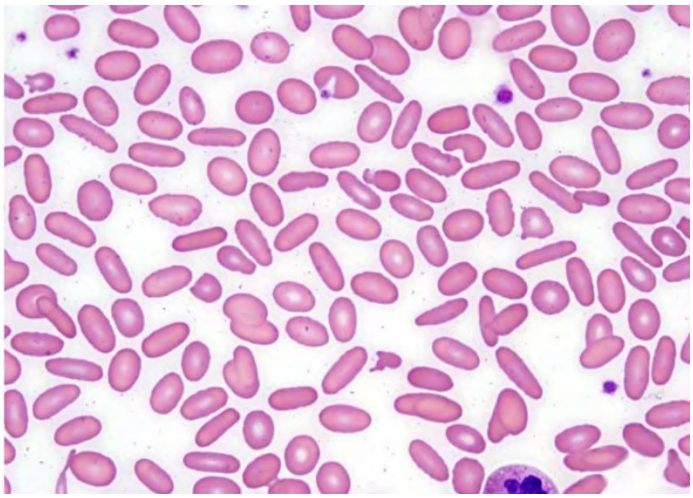
> **Dacriócitos** (hemácias em lágrima): característicos da hematopoiese extramedular, como ocorre na mielofibrose, metaplasia mieloide agnogênica



> **Codócitos** (hemácias em alvo): encontradas nas talassemias e em outras hemoglobinopatias, além da hepatopatia. Decorrem de um "excesso de membrana" ou da perda do conteúdo citoplasmático da célula. Quando a membrana fica muito fina e a hemácia perde a forma de alvo, passa a ser chamada de leptócito



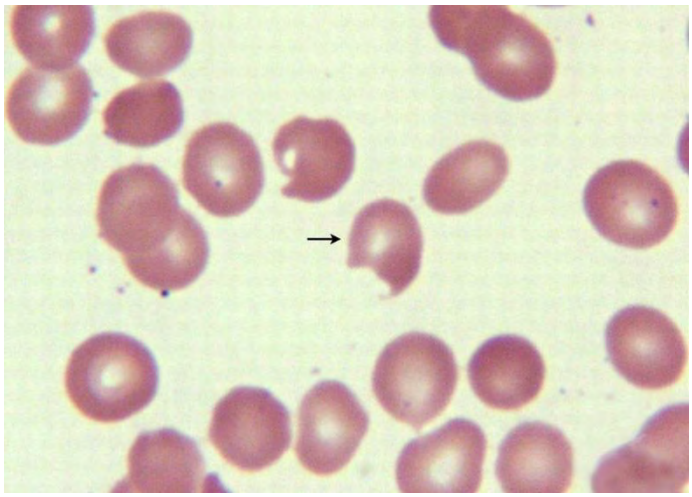
> **Eliptócitos** (hemácias de forma oval): típicos da eliptocitose hereditária, porém também podem ser encontrados, em menor número, nas anemias carenciais, nas talassemias e na mielofibrose



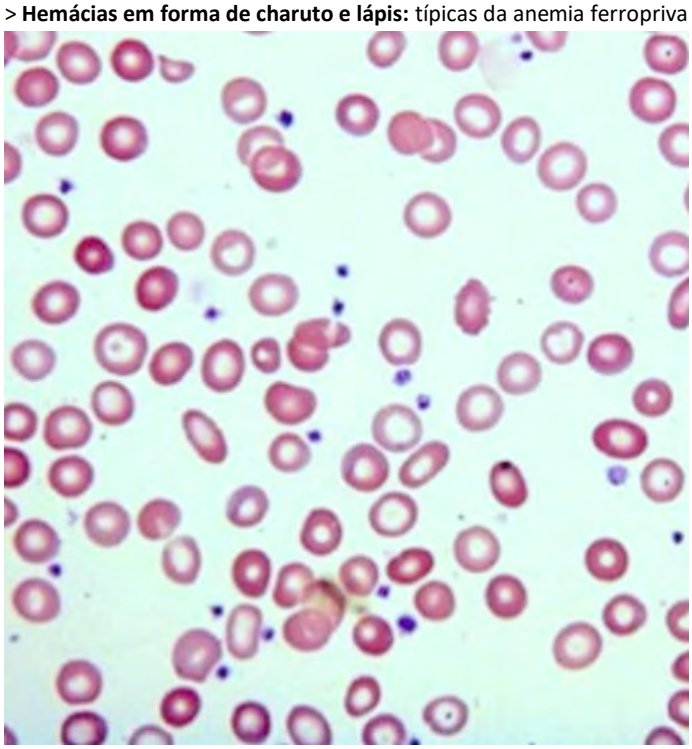
> **Estomatócitos** (eritrócitos com o halo central semelhante a uma boca de peixe): típicos da estomatocitose hereditária, porém também podem ser artefatuais ou encontrados nas hepatopatias

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

> **Hemácias mordidas**: bite cells, características da deficiência de G6PD

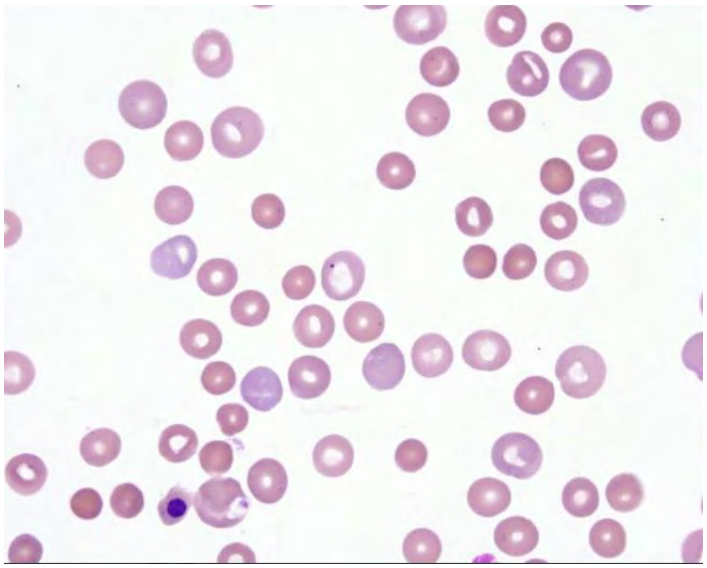


> **Hemácias em forma de charuto e lápis:** típicas da anemia ferropriva

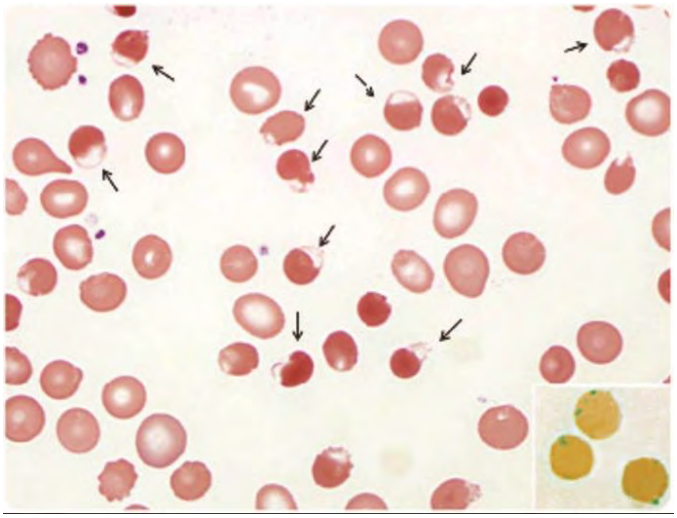


INCLUSÕES CITOPLASMÁTICAS

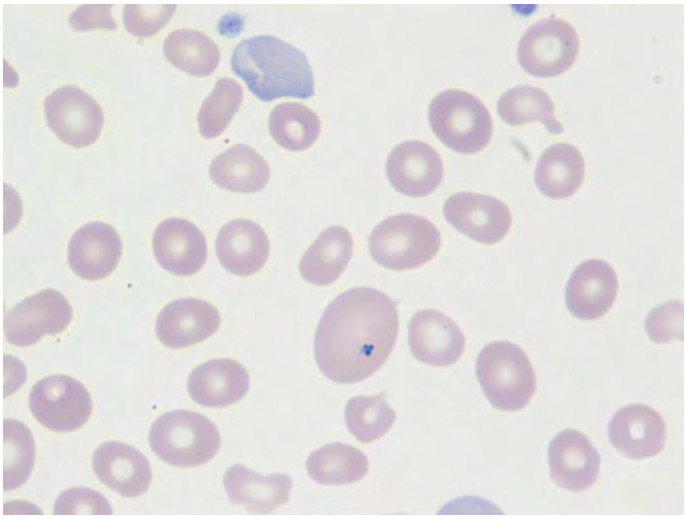
> **Corpúsculos de Howell-Jolly** (fragmentos nucleares não removidos pelo baço): hipoesplenismo



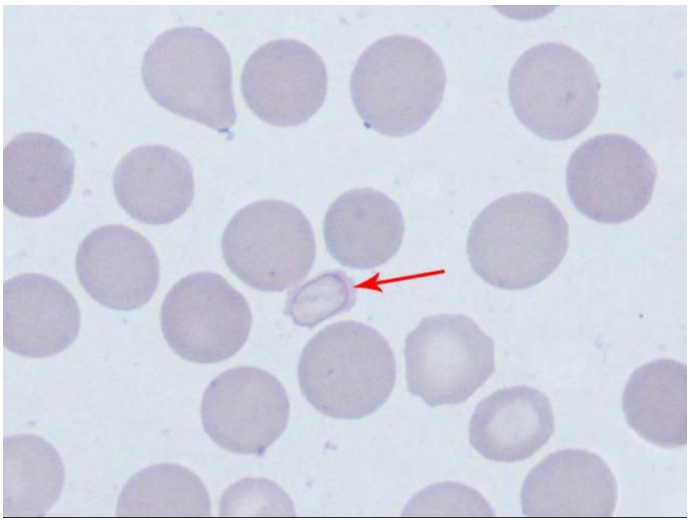
> **Corpúsculos de Heinz** (hemoglobina precipitada): hemoglobinopatias, deficiência de G6PD



> **Corpúsculos de Pappenheimer** (depósitos de ferro): anemia sideroblástica, hemoglobinopatias

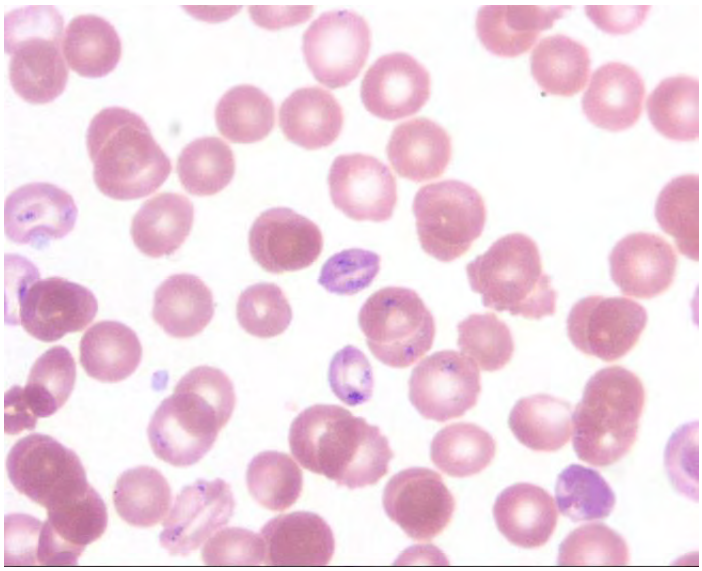


> **Anel de Cabot:** restos nucleares em forma de círculo ou oito, encontrado nas anemias hemolíticas, megaloblástica ou após esplenectomia



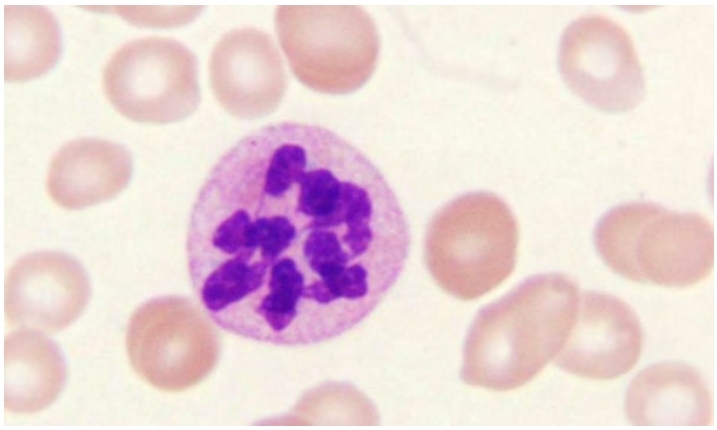
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

> **Pontilhado basofílico:** artefato de coloração pela precipitação de RNA, típico da intoxicação por chumbo, mas também pode ser encontrado em outras anemias

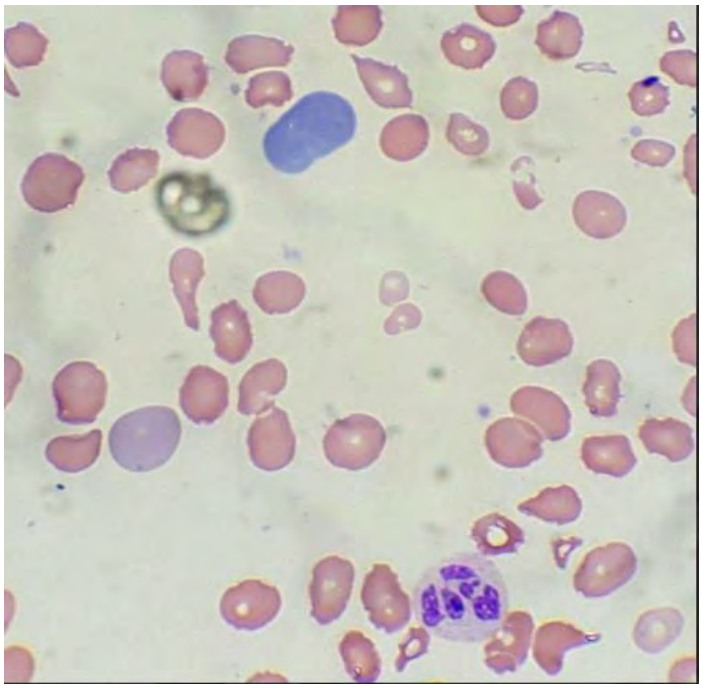


ACHADOS DIVERSOS

> **Neutrófilos hipersegmentados:** anemia megaloblástica



> **Policromatofilia:** caracteriza-se pela presença de número aumentado de eritrócitos recém-saídos da medula óssea, que se coram num tom azulado, refletindo a presença de RNA ribossomal, sendo característicos da hemólise e perda aguda de sangue



> **Parasitas intraeritrocitários:** malária, babesia

> **Leucoeritroblastose** (eritroblastos e formas imaturas de leucócitos): invasão medular, fibrose

Voltando...

Outro detalhe importante é que os valores considerados normais podem não ser apropriados para todas as populações. Indivíduos residentes em elevadas altitudes, devido aos menores teores de oxigênio, possuem valores maiores de hematócrito do que aqueles que residem ao nível do mar. Tabagistas ativos ou passivos, ou ainda pessoas expostas à fonte de monóxido de carbono, por motivos semelhantes, também apresentam hematócrito mais elevado.

Embora existam várias definições, podemos ficar com a da OMS, que define como uma **HB < 13 PARA HOMENS** e **HB < 12 PARA MULHERES**. Em **GESTANTES, O LIMITE CAI PARA 11.**

Nas crianças de ambos os sexos, o limite inferior dos 12-14 anos é 12, dos 6-11 anos 11,5 e abaixo de 6 anos 11.

Hipoproliferativas	Hiperproliferativas
Anemias Carenciais - Ferro - B12 - Folato	**Hemólise** - Imune - Não imune
Desordens da Medula - Anemia aplásica - Aplasia pura de céls. vermelhas - Mielodisplasia - Infiltração medular – fibrose	**Congênita:** alterações de membrana, anemia falciforme, talassemia, enzimopatia. **Adquirida:** HPN, drogas, hiperesplenismo, microangiopatia
Mielossupressão	**Hemorragia aguda**
Anemia por baixo nível hormonal - Doença renal crônica - Hipotireoidismo - Hipogonadismo	-
Anemia de doença crônica	-

2. ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÔMICAS

Vamos começar pelo grupo das anemias microcíticas e hipocrômicas. De forma objetiva, podemos dizer que são basicamente 3 eventos que levam a esse tipo de alteração: (1) diminuição da disponibilidade de ferro (ferropriva, doença crônica); (2) diminuição da síntese de heme (sideroblástica); (3) diminuição da síntese de globina (talassemia).

2.1. ANEMIA FERROPRIVA

Introdução

É A MAIS PREVALENTE DAS ANEMIAS!

É a anemia mais comum que existe em qualquer lugar do mundo!

Clínica

Pela **SÍNDROME ANÊMICA**: **PALIDEZ, ANGINA** (casos mais graves), **CEFALEIA, CANSAÇO, ASTENIA**. Presentes em qualquer anemia!

Pela **CARÊNCIA NUTRICIONAL: GLOSSITE, QUELITE ANGULAR**. Presentes em qualquer tipo de carência (ferro, B12, folato, zinco, etc).

Pela **CARÊNCIA DE FERRO: PERVERSÃO DO APETITE (PICACISMO), COILONÍQUIA, DISFAGIA (PLUMMER-VINSON), ESPLENOMEGALIA DE PEQUENA MONTA, SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS, ESCLERA AZUL, ETC.**

Glossite é uma língua vermelha e despapilada/lisa. A quelite angular é uma pequena laceração no ângulo da boca. Em relação às manifestações exclusivas da carência de ferro, podemos ter o picacismo – isso acontece quando uma criança vai para o McDonalds e, em vez de pedir um BigMac, pede terra com gelo. Aliás, as principais perversões de apetite na anemia ferropriva são com terra e gelo. A coiloníquia representa uma deformidade da unha, que fica em formato de colher. A síndrome de Plummer-Vinson pode ocorrer quando a pessoa tem uma privação de ferro mais severa, que pode induzir o surgimento de um anel, uma membrana, no esôfago, reduzindo seu lúmen e gerando disfagia. Então, síndrome de Plummer-Vinson = anemia ferropriva + disfagia.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Ciclo do Ferro

Para você começar a entender a parte de laboratório de uma anemia ferropriva, tem que entender o ciclo do ferro!

ESTIMULANTES DA ABSORÇÃO:
- Ácido ascórbico (vitamina C)
- Outros ácidos orgânicos (cítrico, málico)
- Proteínas da carte

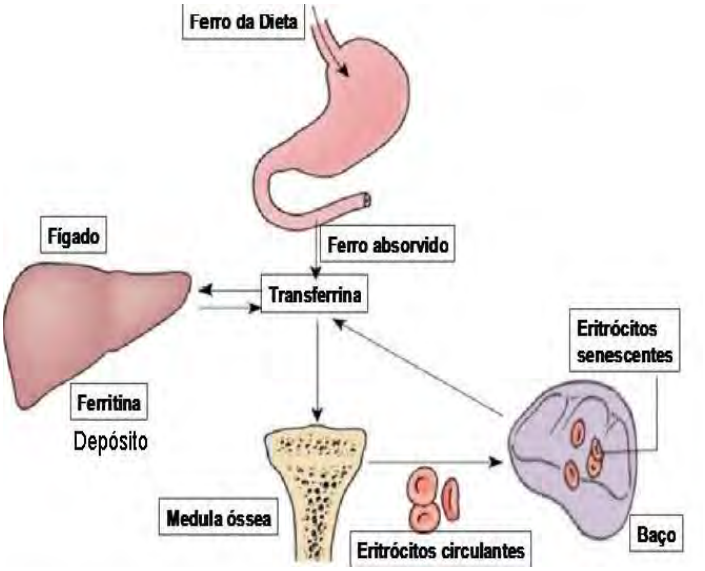
INIBIDORES DA ABSORÇÃO:
- Fitatos (presentes em fibras dietéticas e cereais)
- Compostos fenólicos (chá preto, mate, café e refrigerantes)
- Fosfato (presente em ovos e leite)
- Proteínas dos ovos (albumina) e leite (caseína)
- Aditivos (EDTA)
- Minerais (Ca, Zn, Cu, Co, Mn)

ABSORVIDO EM INTESTINO DELGADO PROXIMAL (DUODENO INTEIRO E INÍCIO DO JEJUNO) → **SE LIGA À TRANSFERRINA NO SANGUE E PODE SEGUIR 3 CAMINHOS:**

(1) VAI ATÉ A MO PARA FORMAR HEMOGLOBINA

(2) É ESTOCADO EM FERRITINA EM MO/FÍGADO

(3) O FERRO QUE ESTÁ NA HEMÁCIA QUE SOFRE HEMOCATERESE SE LIGA NOVAMENTE À UMA TRANSFERRINA.



A gente pode obter o ferro da nossa dieta! Existem vários alimentos ricos em ferro... De acordo com a nossa necessidade, a gente absorve. Se não houver necessidade, a gente não absorve. O local do TGI onde o ferro é absorvido é a porção inicial do intestino delgado (duodeno inteiro e início do jejuno).

E o ferro é um elemento bobão, meio fresco, pois ele não anda sozinho... Ele sempre anda acoplado a uma proteína. Essa proteína é a transferrina! Então, da feita que eu absorvo ferro, esse ferro se liga à transferrina. A transferrina transporta o ferro pelo corpo todo! E olha... Quem produz a transferrina é o fígado! Se precisar de transferrina, o fígado fabrica mais. Se não precisar, o fígado reduz essa síntese!

Ao circular no corpo acoplado na transferrina, o ferro vai chegar até à MO para ser colocado no grupamento heme e gerar a hemoglobina, que será colocada nos precursores das hemácias. Só que o nosso corpo é inteligente... Sabe da importância, da nobreza que o ferro tem pra gente! Então, todo o ferro que sobra é guardado em um estoque de ferro! Se daqui a 20 anos eu precisar de ferro, eu vou ter! E chamamos esse estoque de ferritina! Essa é a maneira que o corpo inventou de guardar o ferro que sobra! Tem ferritina em tudo que é canto... Tem na MO, no fígado, no sangue... A ferritina representa o nosso estoque corporal de ferro! A imensa maioria do ferro do nosso corpo se encontra nas hemácias (70% de todo o ferro corporal). Só que a gente sabe que a hemácia não é eterna... Ela dura 120 dias!

Depois que ocorre a hemocaterese, a hemácia, que é formada por heme + globina, é destruída. O que acontece com a globina? A gente nem tem que se preocupar... Globina é proteína, eu posso jogar fora, doar, fazer qualquer coisa! Proteína eu fabrico a hora que eu quero! O grupamento heme, por sua vez, vai se desfazer em ferro e protoporfirina. A protoporfirina vai ser metabolizada em bilirrubina indireta! Vamos ver na próxima aula que a BI é um marcador de hemólise! É por isso que a pessoa com hemólise pode ter icterícia! E o ferro? O que acontece com o ferro? É eliminado? Você urina ferro? Evacua ferro? Claro que não! Então, uma vez que o ferro entra no nosso corpo, ele não as mais (pelo menos em grande quantidade)! Por isso, depois que a hemácia é destruída, o ferro que fica solto imediatamente se liga à transferrina! E assim o ciclo se reinicia...

Causas

A PRINCIPAL É SANGRAMENTO CRÔNICO!

Então, a princípio, o ferro que entra não sai mais! Pode até ocorrer uma perda pequena, por descamação do epitélio intestinal, mas não em grande quantidade! O que a gente tem que guardar é que o ferro que entra não sai mais! Por isso, qual queria a grande causa de uma anemia ferropriva? Se a gente não perde ferro e grande parte (70%) do nosso ferro corporal está nas hemácias, a grande causa que sempre deve ser lembrada em quem tem anemia ferropriva é o sangramento crônico! É o paciente que perde hemácias diariamente... É um sangramento que pode ser por causa de um CA de cólon, estômago, por causa de uma mulher com hipermenorreia e tem menstruação excessiva mensalmente... É claro que não é a única causa, mas com certeza é a principal!

Laboratório

(1) ↓FERRITINA (< 30)

Em um primeiro momento que a pessoa perde ferro, ela já fica com anemia? Não! Por quê? Por causa da ferritina! Quando a gente começa a perder ferro, imediatamente gastamos o que tem no estoque! Então, a primeira coisa que vai alterar no laboratório da anemia ferropriva é a ferritina! Ela é consumida muito antes da anemia aparecer!

(2) ↑TRANSFERRINA e ↑TIBC (> 360)

Depois, quando o fígado olha para o lado e repara que o estoque tá caindo, começa a ficar desesperado... Aí ele pensa: será que o estoque tá caindo porque o transporte de ferro está ruim? E então aumenta a liberação de transferrina, pensando que se otimizar o transporte, poderia melhorar o estoque. Mas o problema não é o transporte... É o estoque! Porém, não temos por hábito dosar transferrina. E isso ocorre por 2 razões: é caro e complexo. Não costuma cair em prova e ainda é pouco utilizada na prática. O que fazemos, portanto, é olhar para um outro parâmetro que tem comportamento idêntico ao da transferrina: TIBC! Então, no final das contas, transferrina = TIBC, que consiste na capacidade total de ligação do ferro. Então, na tentativa (frustrada) de transferir o ferro (inexistente) para a medula óssea, a transferrina (e o TIBC) aumenta!

(3) ↓FERRO SÉRICO (< 30) e ↓SAT. DE TRANSFERRINA (< 10%)

Numa terceira fase, quando eu perco ferro e tento manter o ferro que circulava em valores normais, eu gastava o estoque! Só que chega um momento que já gastou muito do estoque e eu não consigo mais manter a mesma quantidade do ferro que circula na transferrina e ferro sérico. Eu conseguia manter o ferro sérico normal por causa do estoque! E agora o estoque acabou! E aí vira o drama, pois o ferro sérico é o ferro que é oferecido para a medula! Cai o ferro sérico! Fica muita transferrina, para pouco ferro! E então vai ocorrer uma redução da saturação de transferrina. As transferrinas estão capengas! É muito ferro pra pouca transferrina!

REPARE QUE ATÉ AQUI AINDA NÃO HOUVE ANEMIA!

Repare que até esse momento não falamos em anemia, pois até aqui eu vinha consumindo o estoque de ferritina e através disso eu conseguia manter a oferta de ferro para o sangue, e a oferta de ferro para medula óssea. Mas agora que houve redução do ferro sérico , essa adaptação vai deixar de existir, e quando realmente cair o ferro sérico, cair o ferro que eu ofertava para a MO, é a partir de agora, na quarta fase, somente, que se passa a observar uma anemia!

(4) ANEMIA

→ **1º MOMENTO: NORMOCÍTICA/NORMOCRÔMICA. 2º MOMENTO: MICROCÍTICA/HIPOCRÔMICA**

E agora vem aquele detalhe que eu pedi pra você aceitar no início da aula! Olha como a medula óssea pensa quando ela vê que houve a redução do ferro sérico. Ela se vira para os precursores das hemácias e dá um comunicado: 'Galera, como não tem ferro pra todo mundo, eu vou inicialmente priorizar a QUALIDADE das hemácias em detrimento da quantidade! Então, inicialmente, eu vou gerar menos hemácias, mas hemácias que ainda tem quantidade normal de ferro!' É por isso que no seu início uma anemia ferropriva será normo/normo! São hemácias em quantidade reduzida, mas ainda normais! Agora... Quando o paciente continua a perder ferro, não tem mais como se adaptar... Não dá mais nem para priorizar a qualidade das hemácias! E aí chega o momento que aparece a característica clássica de uma anemia ferropriva, que é a microcitose e hipocromia!

(5) ↑RDW (ANISOCITOSE)

E eu vou colocar agora uma quinta alteração no laboratório! Quando a anemia ferropriva está saindo de normo/normo e está indo para ser micro/hipo, se eu fotografar o sangue periférico, vou enxergar o seguinte comportamento: algumas hemácias ainda normais, outra pequenininhas. Normais, pequenininhas... Normais, pequenininhas... Você percebe uma grande variedade no tamanho delas! O paciente tem uma elevação do RDW! Alto índice de anisocitose!

(6) ↑PLAQUETAS (TROMBOCITOSE)

E para terminar, uma sexta e última alteração. Muita gente não costuma entender! Lá no início da aula eu chamei a sua atenção de que as hemácias e as plaquetas derivam de um progenitor comum a elas duas! Então, a pessoa pode ter uma anemia ferropriva e o corpo, na tentativa de compensar essa anemia, tenta aumentar o número de hemácias! Só que isso não vai ocorrer com sucesso, porque não tem ferro! O problema é que, por tabela, uma quantidade maior de plaquetas também é gerada! Anemia ferropriva pode cursar com trombocitose! A pessoa que não sabe disso pode cair em armadilha de prova! Vê a pessoa com anemia ferropriva, plaqueta aumentada, acha que é um tumor que produz plaqueta e erra a questão!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

	1° ESTÁGIO: DEPLEÇÃO DOS ESTOQUES	2° ESTÁGIO: DEPLEÇÃO DE FERRO SEM ANEMIA	3° ESTÁGIO: DEPLEÇÃO DE FERRO COM ANEMIA
HB	Normal	Normal	Diminuída
VCM	Normal	Normal	Diminuído
Ferro Sérico	Normal	Diminuído	Diminuído
Ferritina	**Diminuída**	**Diminuída**	**Diminuída**
Capacidade de ligação ao ferro	Normal	Aumentada	Aumentada

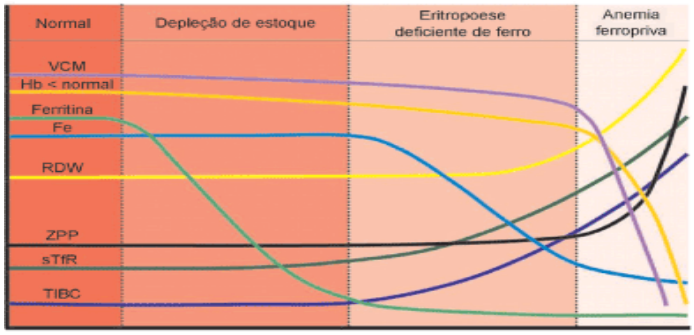


Figura 2. Evolução das alterações laboratoriais no decorrer da evolução da deprivação de ferro.
VCM: volume corpuscular médio; Hb: hemoglobina; Fe: ferro sérico; RDW: índice de anisocitose; ZPP: zincoprotoporfirina; sTfR: receptor solúvel da transferrina; TIBC: capacidade total de ligação do ferro à transferrina

Tratamento:

1ª ETAPA → INVESTIGAR A CAUSA:

E pra fechar... Como é que trata? Olha a frase que eu vou te falar... A anemia ferropriva não é uma doença em si! A anemia ferropriva é um sinal de que o paciente é portador de uma doença mais grave. É indicativo de alguma doença! Então, tratar a anemia ferropriva não é só dar ferro, como muita gente faz! O que gerou essa anemia? Pode ser um CA de cólon... Tem que identificar a causa! Vou colocar aqui pra você as principais causas na infância e nos adultos.

→ INFÂNCIA:

PREMATURIDADE	"As últimas semanas de gestação fornecem o maior aporte de ferro para o bebê. A criança que nasceu prematura perde essas últimas semanas!"
GEMELARIDADE	"A disputa por nutrientes entre os gêmeos pode favorecer um, espoliando o outro gemelar."
DESMAME PRECOCE	"O aleitamento materno é a principal fonte de ferro de uma criança nos primeiros meses."
PARASITOSES	"Principalmente por vermes hematófagos, como os ancilostomídeos."

→ ADULTOS:

GRAVIDEZ	"A gestante transfere nutrientes dela para o bebê e entre eles está o ferro."
HIPERMENORREIA	Mulher jovem com anemia ferropriva = provavelmente é hipermenorreia!
MÁ ABSORÇÃO	Doença celíaca...
HEMORRAGIA TGI	"É a mais importante para a sua prova... Pode ser uma úlcera benigna, mas também pode ser CA de estômago, colorretal... Por isso, é importante saber que todo paciente com anemia ferropriva com > 40 anos DEVE fazer EDA e colono. Pode ser câncer! É colono e EDA! A PSOF não é o melhor método! Tem muito falso positivo e muito falso negativo!"

ANEMIA FERROPRIVA EM PACIENTE > 40-50 ANOS = EDA + COLONOSCOPIA!

2ª ETAPA → REPOR FERRO (SULFATO FERROSO):

DOSE: 300MG DE SULFATO FERROSO (OU 60MG DE FERRO ELEMENTAR) 3X/DIA.

E como é que eu vou tratar? A terapêutica da anemia ferropriva em si é repor ferro na forma de sulfato ferroso! Vou colocar aqui algumas coisas que costumam cair em prova de residência, como a dose, por exemplo... Em adulto, a gente faz 300mg de sulfato ferroso 3x/dia. Se te perguntarem quanto de sulfato ferroso equivale de ferro elementar, saiba que 300mg de sulfato ferroso equivale a 60mg de ferro elementar.

COMO AVALIAR A RESPOSTA? ↑RETICULÓCITOS (começa a AUMENTAR COM 3 DIAS e tem um PICO COM 5-10 DIAS)

A anemia ferropriva é uma anemia hipoproliferativa, certo? A partir do momento em que eu oferecer ferro para a medula óssea, ela reativará a produção eritrocitária em vários pontos porque estarei fornecendo um combustível que ela não tinha! Vai começar a surgir reticulócito pra caramba... Logo, o marcador que avalia a resposta ao tratamento de anemia ferropriva é a ELEVAÇÃO DOS RETICULÓCITOS. Esse fenômeno já pode ser observado 3 dias após a administração de sulfato ferroso, porém seu ápice é entre 5-10 dias após início do tratamento. Isso já caiu em prova... Começa a aumentar com 3 dias e o pico é entre 5-10 dias de reposição!

QUANDO NORMALIZA A SÉRIE VERMELHA? ± 2 MESES

Eu vou ter que repor ferro durante vários dias, colocar ferro na medula, esperar alguns dias pra gerar precursor, reticulócitos, hemácia pronta... Isso demora em média 2 meses!

DURAÇÃO DO TRATAMENTO? 6 MESES A MAIS DEPOIS QUE NORMALIZA HEMOGLOBINA OU ATÉ FERRITINA > 50

Como a ferritina foi o primeiro parâmetro a se alterar, a reduzir, também vai ser a última a normalizar! Como é que eu vou saber que o nosso estoque está normal? Dosando periodicamente a ferritina! Eu vou parar o tratamento quando ela estiver maior que 50 ou, então, também posso parar 6 meses depois que a hemoglobina normaliza! Nesse período, muito provavelmente a ferritina já está maior que 50. Essas são as possibilidades! Ou dosa a ferritina, ou vai "às cegas" se baseando na hemoglobina!

Presta atenção!

Reposição oral:

O tratamento ideal da anemia ferropriva não complicada é por meio da administração oral de ferro. Os sais de ferro ferroso são preferidos por sua melhor solubilidade no pH do duodeno e jejuno. O ferro é mais bem absorvido nesses segmentos intestinais, onde as proteínas carreadoras expressam-se mais fortemente. As preparações que liberam ferro adiante destas porções intestinais são, pois, ineficazes.

O sulfato ferroso é o sal mais barato! A dose de 200 mg de ferro elementar/dia leva à absorção de até 50 mg/dia de ferro pelo trato gastrointestinal.

Dose: 200mg de ferro elementar por dia (5mg sulfato ferroso = 1mg ferro elementar)

- ✓ **300mg de sulfato ferro (60mg de ferro elementar) 3-4x/dia**

Em crianças, a dose é de 3-5 mg/kg de ferro elementar por dia, dividido em três tomadas. Os sais de ferro orais são mais bem absorvidos com estômago vazio, uma a duas horas antes das refeições e de preferência associados à vitamina C ou ao suco de laranja. Assim como não devem ser ingeridos com antiácidos, bloqueadores da bomba de prótons, bebidas e suplementos com cálcio, antibióticos (quinolonas e tetraciclinas), café, chá, leite ou ovos. Deve ser administrado duas horas antes dos antiácidos ou quatro horas após. Apesar da eficácia, a adesão ao tratamento com sais ferrosos é geralmente baixa devido aos sintomas adversos frequentes (35 a 55%) e típicos da suplementação, como náuseas, vômitos, gosto metálico, pirose, dispepsia, plenitude ou desconforto abdominal, diarreia e obstipação. Nesses casos, é recomendada a reposição junto com a alimentação, para que seja mais bem tolerado. Também é possível iniciar a reposição com uma cápsula por dia e gradativamente aumentar para três cápsulas/dia, a fim de melhorar a tolerância.

Além dos sais ferrosos, os sais férricos e aminoquelatos – ferro polimaltosado (ex.: Noripurum®), ferro quelado (ex.: Neutrofer®) e ferro carbonila (ex.: Combiron®) – também podem ser utilizados com melhor perfil de adesão, por padrão de absorção mais lento e fisiologicamente controlado (taxa de absorção de cerca de 50%), por não sofrerem alterações com a dieta (o que permite administração durante ou após as refeições), e por provocarem menos efeitos adversos (10 a 15%). Porém, a eficácia de ambos (sais férricos e ferrosos) é semelhante. O ferro carbonila é a alternativa mais abundante em teor de ferro elementar (98%), com boa disponibilidade e efetividade, e menor taxa de efeitos adversos em relação aos sais ferrosos, porém mais do que os outros sais férricos.

A reposição do ferro deve durar de 6-12 meses após a normalização do hemograma (2-6 meses em crianças), no intuito de reabastecer os estoques corporais de ferro. Os valores de ferritina podem guiar este tempo de reposição. A terapêutica pode ser suspensa quando o valor de ferritina ultrapassar 50 ng/ml (30 ng/ml em crianças). Para avaliação da resposta terapêutica, espera-se:

1. Melhora dos sintomas de fadiga na primeira semana;
2. Reticulocitose – aumenta com 4-5 dias e faz pico reticulocitário por volta de 7-10 dias;
3. Hemoglobina – aumento com uma semana e normalização com seis semanas.

Se a reposição não surtir efeito, devemos pensar nas causas de anemia ferropriva refratária à absorção de ferro:

1. Anemia multifatorial;
2. Má aderência ao tratamento (muito comum devido aos paraefeitos gastrointestinais do sulfato ferroso. Portanto, para melhorar a tolerância e adesão do paciente ao tratamento, pode-se passar a administração da medicação para junto das refeições, apesar de haver prejuízo na absorção com isso);
3. O ritmo do sangramento crônico é maior do que a reposição instituída;
4. Não absorção do ferro por problemas gástricos ou duodenais, ex.: doença celíaca, infecção por *H. pylori* e gastrite atrófica.

Como foi comentado logo acima, deve ser feita a investigação, por métodos de *screening* não invasivos, de causas como doença celíaca, gastrite atrófica autoimune e infecção por *Helicobacter pylori*. Além disso, a reposição deve ser passada da via oral para via parenteral.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

SAIBA MAIS!

Causa genética rara de anemia ferropriva

Existe uma causa genética rara de anemia ferropriva **REFRATÁRIA à reposição de ferro**, geralmente autossômica recessiva, que é a mutação da TMPRSS6 (maltriptase-2), uma proteína transmembrana que inibe a produção de hepcidina. Esses pacientes apresentam caracteristicamente **NÍVEIS ELEVADOS DE HEPCIDINA**, levando a distúrbios na absorção do ferro, sem que haja resposta à administração oral do íon e apenas resposta parcial à administração parenteral.

PRESCREVENDO SULFATO FERROSO

Não existe uma padronização do conteúdo de sulfato ferroso por drágea. Existem apresentações de 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 325mg... Depende do laboratório. O que sempre se mantém é que cada 100mg de sulfato ferroso hepta-hidratado (a apresentação mais comum) contém aproximadamente 20% de ferro elmentar em sua composição. Assim, as apresentações listadas acima terão 30mg, 40mg, 50mg e 65mg de ferro elementar, respectivamente.

Reposição parenteral:

A administração de ferro parenteral é melhor pela via intravenosa, pois pela via intramuscular existe risco de sarcoma de partes moles e complicações locais, como dor, abscesso e hiperpigmentação no local da aplicação (pela deposição de ferro na derme).

Principais preparações disponíveis: ferro dextran, hidróxido de ferro (Noripurum®), gluconato de ferro e ferro sucrose. A complicação mais temida é o choque anafilático, principalmente com o ferro dextran (0,7% dos casos), porém, esse risco é significativamente menor com as formulações mais novas. Outros efeitos adversos comuns são febre, artralgias e hipotensão. Embora se possa fazer um teste inicial para avaliar a tolerância com infusão de 25 mg de ferro dextran, a infusão contínua em taxa lenta teria o mesmo valor, já que o desenvolvimento de súbito, queda da PA ou dor torácica obriga a interrupção imediata. Pode-se fazer também a administração de anti-histamínico antes da reposição de ferro. Um dado interessante é que o aparecimento destas reações com o ferro dextran não contraindica a reposição parenteral com os outros sais como o gluconato.

As indicações estão a seguir:

1. Intolerância ao ferro oral (dor abdominal, náuseas, vômitos);
2. Incapacidade de atender às necessidades de ferro por via oral: seja por demandas muito "agudas", seja por demandas contínuas do ferro (ex.: pacientes com DRC em uso de EPO e em hemodiálise; sangramentos gastrointestinais persistentes);
3. Síndromes de má absorção duodenojejunais (ex.: doença celíaca);
4. Anemia ferropriva refratária à terapia oral, apesar da aderência terapêutica.

Existem duas formas principais de administração parenteral do ferro: 1. administrar dose total necessária; e 2. fracionar a dose em aplicações semanais e sucessivas.

Se a dose de ferro dextran a ser utilizada for elevada, deve-se diluí-la em SG 5% ou SF 0,9%. O cálculo para reposição (em miligramas de ferro elementar) é:

Peso corporal (kg) x 2,3 x (15 - hemoglobina) + 500-1.000*

(*) 500-1000mg para reposição dos estoques de ferro.

Qualquer preparação dentre as citadas anteriormente pode ser utilizada, sendo as duas primeiras as mais usadas. Cada ml de ferro dextran contém 50 mg de ferro elementar. Já o noripurum (sacarato de hidróxido de ferro) contém 100 mg de ferro elementar em cada ampola de 5 ml (ou seja, 20 mg/ml).

A dose deve ser administrada em hospital, em infusão IV lenta, por 30 minutos, de uma a três vezes na semana, com intervalos mínimos de 48 horas e não ultrapassando 300 mg em cada dose.

2.2. ANEMIA DA DOENÇA CRÔNICA

Introdução

DOENÇA CRÔNICA (INFLAMATÓRIA, INFECCIOSA, NEOPLÁSICA) → CITOCINAS → HEPCIDINA → FERRO PRESO NA FERRITINA E ↓TRANSFERRINA.

"O paciente deve ser portador, claro, de uma doença que esteja durando muito tempo. Mas, mais do que isso, é necessário que haja um componente de inflamação! Pode ser uma doença crônica de natureza infecciosa (tuberculose é um grande exemplo), inflamatória (artrite reumatoide, LES, dermatopolimiosite) ou neoplásica. Essas doenças liberam citocinas que atingem o fígado e promovem a liberação de HEPCIDINA. A hepcidina é responsável por fazer duas coisas: deixa o ferro 'preso' na ferritina, deixando-o indisponível; e diminui a produção hepática de transferrina. A fisiopatologia tem caído em prova! Essas 2 consequências conseguem justificar todo o laboratório de uma pessoa portadora de anemia da doença crônica."

O aumento de hepcidina leva a redução da absorção de ferro pelo intestino e redução da liberação de ferro dos macrófagos. Além disso, pela própria doença crônica, há redução da proliferaçao de precursores eritroides e redução da liberação e da resposta a EPO.

Laboratório

↓FERRO SÉRICO

O ferro sérico é o ferro que se encontra na transferrina. Lembra... Ferro eu tenho, mas todo o ferro que eu tenho está indisponível, pois está preso no estoque, preso na ferritina! Então, há uma redução do ferro sérico. Isso também acontece na anemia ferropriva, mas de maneira diferente. Lá não havia ferro corporal! Aqui tem de sobra, mas ele está indisponível!

↑FERRITINA

A ferritina está aumentada, pois o ferro todo está preso na forma deste estoque de ferritina... Aqui a gente consegue diferenciar da anemia ferropriva! Lá havia consumo de ferritina! Aqui ela está aumentada!

↓TIBC

O TIBC sempre acompanha a variação de transferrina! Como há uma menor síntese de transferrina no fígado, há uma diminuição do TIBC.

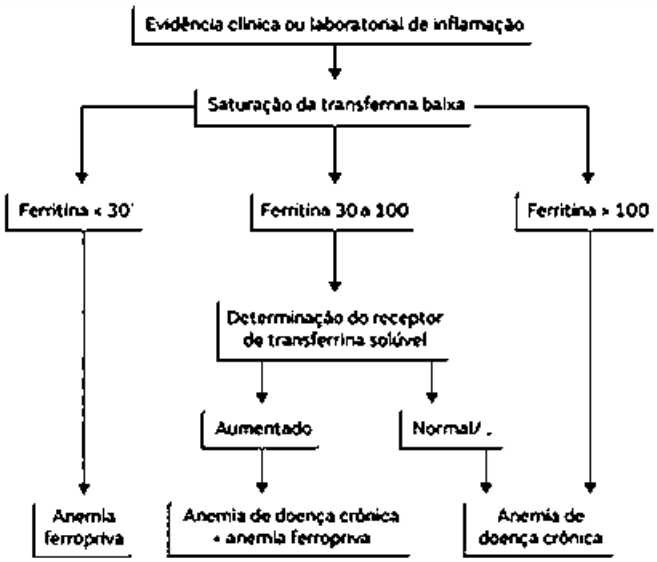
↓SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA

A saturação da transferrina depende da quantidade de ferro circulante (que é o ferro que circula na transferrina) e da quantidade da própria transferrina. Aqui, há redução dos dois, mas como geralmente o ferro sérico cai de modo mais intenso, a saturação de transferrina cai discretamente. É um dado menos importante.

INICIA NORMO/NORMO E DEPOIS FICA MICRO/HIPO

No hemograma vamos ter uma repercussão idêntica àquela que eu falei pra vocês na anemia ferropriva: aqui há a redução do ferro sérico, que é o ferro que circula e é oferecido a medula óssea. A medula óssea, então, quando percebe que menos ferro chega a ela, se vira a seus precursores e fala que não vai ter ferro pra todo mundo. Num primeiro momento há uma prioridade em produzir hemácias de qualidade em detrimento de grandes quantidades! A anemia de doença crônica, inicialmente, é normo/normo. Agora... Em doenças crônicas mais arrastadas, chega um momento em que eu não consigo manter a produção de hemácias nem em qualidade e nem quantidade. A anemia se torna micro/hipo. Mas fique atento para a prática! Na anemia ferropriva, o clássico de encontramos é uma anemia micro/hipo! Na anemia da doença crônica, o que é mais clássico de encontrarmos é uma anemia normo/normo! Vale para a prática e para a prova! Para ficar micro/hipo teria que ser uma doença muuuito arrastada, com um componente inflamatório muuuito importante. Essa confusão é o que mais costuma aparecer em prova: as diferenças entre ferropriva e doença crônica! Fique atento para a ferritina e TIBC!

Diferenciando ferropriva x doença crônica...



Tratamento

TRATAR A CAUSA BASE (NÃO PRECISA REPOR FERRO)!

Não é pra dar ferro para tratar anemia de doença crônica! A pessoa não precisa de ferro, pois ela tem ferro demais. O que a gente faz é tratar a causa base! Se é tuberculose, trata a tuberculose! Se é artrite reumatoide, trata a artrite reumatoide! Vamos tentar acabar com a inflamação que tudo irá se resolver!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

A reposição de eritropoetina recombinante humana se mostrou benéfica em alguns casos, como pacientes com artrite reumatoide, IRC e HIV. Em pacientes portadores de síndrome mielodisplásica ou neoplasias não hematológicas com anemia devido à quimioterapia, o uso poderia diminuir o número de transfusões, embora ainda seja controverso pelo maior risco de tromboembolismo apresentado por estes pacientes. Outro risco em potencial seria o estímulo a células tumorais do rim, cabeça e pescoço, mama, ovário e próstata.

As doses iniciais da eritropoetina são de 50-150 UI/kg (10.000 UI) SC ou IV 3x na semana ou doses únicas semanais de 30.000-60.000 UI. Se a EPO suplementar for efetiva nota-se aumento da hemoglobina em torno de 0,5 g/dl em duas a quatro semanas. As melhores respostas são vistas nos pacientes com EPO endógena baixa (pacientes com EPO endógena > 500 UI/ml provavelmente não responderão à suplementação). A darbopoetina (*Aranesp®*) é uma formulação que tem meia-vida maior e pode ser administrada a cada 1-2 semanas.

É importante monitorar os estoques de ferro nos pacientes em uso de EPO exógena, já que pode surgir deficiência de ferro secundária ao aumento na eritropoiese. O objetivo deve ser suplementar ferro em conjunto com a EPO exógena, para manter o IST > 20% e ferritina > 100 ng/ml (em geral, o ferro costuma ser administrado via parenteral, pois o ferro oral é pouco absorvido pelo intestino neste tipo de anemia). O alvo de Hb é 11 a 12 g/dl e os pacientes que não obtêm elevação da hemoglobina após oito semanas de dose otimizada são considerados não respondedores. **A obtenção de níveis de mais elevados de hemoglobina (> 12 g/dl) foi associada a aumento de trombose e mortalidade cardiovascular, não sendo indicada.** Outro efeito adverso importante da droga a ser lembrado é a hipertensão arterial.

SAIBA MAIS

Anemia na DOENÇA AGUDA

Pelos mesmos mecanismos descritos (liberação de citocinas), uma inflamação ou infecção AGUDA **É CAPAZ DE CAUSAR REDUÇÃO DA HB EM 2-3G/DL EM 1-2 DIAS**, mecanismo relacionado principalmente à morte de hemácias mais próximas ao final do seu tempo de vida. Essa anemia transitória geralmente passa despercebida, a não ser, por exemplo, em pacientes coronariopatas, nos quais pode haver piora da angina e intolerância ao exercício.

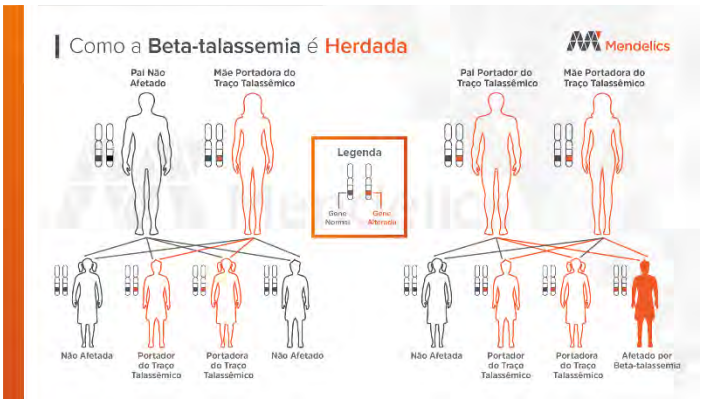
SAIBA MAIS

Anemia em IDOSOS

IDOSOS FREQUENTEMENTE SE APRESENTAM COM ANEMIA LEVE E EM ATÉ 1/3 DOS CASOS UMA CAUSA NÃO É IDENTIFICADA. Alguns estudos sugerem que a causa seja a **PRESENÇA DE NÍVEIS INAPROPRIADAMENTE BAIXOS DE EPO** (embora na faixa normal, estão baixos para a anemia encontrada). A causa da anemia, por sua vez, seria uma resistência à atuação da própria EPO em idosos, por mecanismo ainda não bem estabelecido.

2.3. TALASSEMIAS

β^0 → "BETA ZERO A ESQUERDA"
β^+ → "MAIS OU MENOS BETA"



As talassemias também são hemoglobinopatias... O paciente recebe uma informação mutante do pai ou da mãe! Aqui, você pode receber uma informação mutante alfa ou beta e por isso as talassemias são divididas em alfa e beta. As alfa talassemias são raras e não caem em prova. As betatalassemias, por sua vez, são importantes! Lá na anemia falciforme a gente só tinha uma mutação, que era βS... Na talassemia podemos ter 2 betas mutantes: **β^0ou β^+**. Na primeira, o paciente não produz cadeia beta; na segunda, produz em pouca quantidade. Para facilitar o entendimento, beta-zero é um 'zero a esquerda'. É a mesma coisa que não ter beta! Beta-+ produz mais ou menos beta... Lá na anemia falciforme nós podíamos ter anemia ou traço falcêmico. Aqui nós temos 3 possibilidades!

ATENÇÃO → GERALMENTE É ENCONTRADA EM PAÍSES QUE ERAM BANHADOS PELO MAR MEDITERRÂNEO! TAMBÉM PROTEGE CONTRA AS FORMAS GRAVES DE MALÁRIA!

É a mais comum no Brasil e em descendentes de populações mediterrâneas. Aqui no país, geralmente é encontrada em italianos que moram na região sul. Também protegem contra formas graves de malária.

Genótipos

TALASSEMIA MAJOR = β^0/β^0 OU β^0/β^+→ GRAVÍSSIMA

A talassemia major é pior de todas... O que é ser a pior de todas? É não produzir a cadeia beta! Aqui o paciente é beta-zero-beta-zero. A doença é gravíssima e tem expectativa de vida muito pequena se você não tratar adequadamente.

TALASSEMIA INTERMEDIA = β^+/β^+→ ANEMIA + ESPLENOMEGALIA

Quando você junta os dois 'mais ou menos', é como se você tivesse um inteiro. O que você tem aqui é uma anemia + esplenomegalia, o que normalmente não traz grandes problemas. É como se fosse o traço falcêmico. Tranquilo...

TALASSEMIA MINOR = β/β^+ OU β/β^0 → ASSINTOMÁTICA/DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM ANEMIA FERROPRIVA

Se a talassemia intermedia é extremamente benigna (parece o traço falcêmico), então a talassemia minor nem é doença... É a que mais cai em prova! Faz diagnóstico diferencial com ANEMIA ferropriva! A talassemia minor tem um beta normal e um beta-+, ou seja, é como se fosse normal! Beleza? Há mais genótipos possíveis, mas eu mencionei os principais. Vamos seguir...

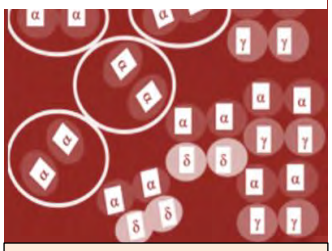
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TALASSEMIA MAJOR

AUSÊNCIA DE BETA → CADEIAS ALFA LIVRES

→ SE LIGAM AS CADEIAS GAMA → HEMOGLOBINA FETAL
→ EXCESSO → GLOBINA → TÓXICA AO ORGANISMO

Normal



Beta-Talassemia Major

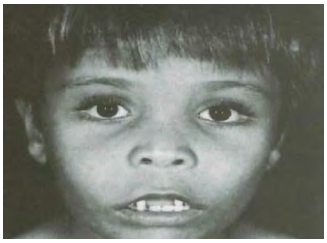
Vamos fazer de conta que isso é uma eletroforese. Repare na primeira foto que o normal é termos 97% de hemoglobina A, 2% de A2 e 1% de fetal. Agora repare na segunda foto que o que acontece na talassemia major é a ausência de cadeia beta! O que acontece? As cadeias alfa ficam livres! Ficam livres para se ligar nas cadeias gama ou delta! Mas qual será feita? Grave assim: A mais Feita é a mais Fácil de Fazer quando eu era Feto. É a fetal! E por que é grave? Porque o problema não é a HbF... São as cadeias alfa que estão livres! Essas cadeias alfa são cadeias de globina, que é extremamente tóxica aos tecidos! Lembra que assim que a globina fica livre na circulação o fígado produz a haptoglobina para 'abraçar' a globina e impedir que ela exerça o efeito tóxico! Por isso existe a queda da haptoglobina nas anemias hemolíticas. Isso acontece aqui? Acontece... Mas não é o suficiente! É muita cadeia alfa livre... E esse agregados de cadeia alfa começam a lesionar o corpo do paciente!

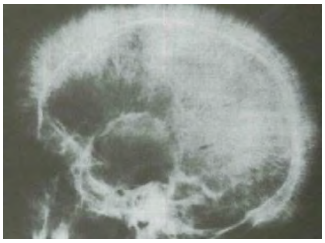
↓MEIA-VIDA DAS HEMÁCIAS/HEMÓLISE ESPLÊNICA/LESÃO TÓXICA DA MEDULA → ANEMIA GRAVE (Hb < 5) → LIBERAÇÃO MACIÇA DE EPO PARA UMA MEDULA 'DOENTE' → (1) HIPERPLASIA ERITROIDE → DEFORMIDADES ÓSSEAS (FÁSCIE DE ESQUILO), BAIXA ESTATURA; (2) ERITROPOISE EXTRA-MEDULAR → HEPATOESPLENOMEGALIA

Essas cadeias alfa vão grudar inicialmente na hemácia e isso acaba provocando a diminuição da meia vida delas! Quando essa hemácia passa pelo baço, ela está 'esquisita', com um monte de cadeia alfa grudada nela... O que acontece? Hemólise! O macrófago atropela... Além disso, a globina por si só já é tóxica, gerando hemólise intravascular! Beleza? O que acontece aqui é uma hemólise intravascular (pela toxicidade direta da globina) e extravascular (no baço). E olha que doença desgraçada... Toda essa aberração é produzida na medula! Essas cadeias alfa ficam livres na própria medula, na fábrica de hemácias! Então, tem destruição de hemácia no vaso, no baço e ainda tem destruição da fábrica! Deu pra entender, pessoal? Hemólise intra e extravascular e destruição da medula! É por isso que a anemia é grave! A hemoglobina fica menor que 5! E isso faz a gente entender as manifestações clínicas... Com a anemia grave, eu tenho hipóxia renal... Qual a consequência? Liberação de EPO! E se a hemoglobina está lá em baixo, menor que 5, a liberação de EPO vai ser cavalar! O problema é que a medula está doente! Está destruída! É muita EPO estimulando uma MO que está doente! O que acontece? Essa medula começa a inflamar... Ela não responde adequadamente ao estímulo! E é dessa inflamação que surge a manifestação clássica da talassemia major: o osso começa a ficar inflamado! A medula começa a hiperplasiar, hiperplasiar, mas também inflama porque está doente! O resultado é o grande marco dessa doença: deformidade óssea e baixa estatura! E agora o mais lindo de todos... A EPO que bate na porta da medula e pede pra liberar hemácia não é correspondida... O que ela faz? Ela lembra! Lembra do que? Da vida fetal! Vai procurar hemácias em fígado e baço... O problema é que eles já estão bem grandinhos para isso! Não fazem a coisa direito... O resultado é uma hepatoesplenomegalia!

HEMOSSIDEROSE → INTOXICAÇÃO PELO FERRO!

E por que é grave? Porque a expectativa de vida é tão reduzida na talassemia major? Quando eu te falei que a hemácia morria, ela liberava hemoglobina... O heme é formado por ferro + protoporfirina, lembra? A protoporfirina vai virar bilirrubina indireta, mas o ferro começa a acumular no sangue... Ocorre hemossiderose! Essa criança morre de hemossiderose! Ah, é por isso que toda criança com talassemia major tem que tomar quelante de ferro? Claro que sim!





TAMBÉM É CHAMADA DE ANEMIA DE COOLEY!

A talassemia major também é conhecida com anemia de Cooley. Quando Cooley viu a talassemia major, ele percebeu que a deformidade óssea ocorre principalmente no malar! Surge o que nós conhecemos como 'fáscie de esquilo'. No RX conseguimos ver uma placa óssea se abrindo por causa da hiperplasia eritroide.

Clínica: a anemia hemolítica crônica causa icterícia, colelitíase, úlceras maleolares, ICC de alto débito e hipertensão pulmonar (a principal causa de óbito nesses pacientes é a IC descompensada).

A hemocromatose gerada aumenta o risco de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, além de piorar a disfunção endócrina.

Infecções são comuns, tanto por encapsulados quanto por Yersinia - associada a sobrecarga de ferro e quelação do mesmo.

Diagnóstico: ELETROFORESE DE HEMOGLOBINA = ↓HBA1 (PODE CHEGAR A 0); ↑HBA2 (3,5-8%); ↑↑HBF (PODE CHEGAR A > 90%).

Isso vale para todas as beta-talassemias! O que vai diferenciá-las é a clínica de cada uma.

Tratamento: HIPERTRANSFUSÃO CRÔNICA objetivando Ht 27-30% + QUELANTES DO FERRO quando ferritina > 1.000mg/dl e ferro hepático > 3mg/g+ **ESPLENECTOMIA se necessidades transfusionais aumentam > 50% em 1 ano (não esquecer vacinação antipneumocócica) + TRANSPLANTE DE MO com excelente taxa de cura (SE NÃO HOUVER HEPATOMEGALIA OU FIBROSE HEPÁTICA).**

Como tratar? Fácil! O problema todo é a liberação maciça de EPO! Como faço para resolver isso? Dou sangue! Transfusão crônica! A partir dela, a anemia não fica tão intensa e a liberação de EPO diminui. Beleza... E lembre que está havendo morte de hemácias no vaso e no baço... Para tentar lutar contra essa anemia grave eu vou olhar para o baço e falar para ele: Ah é baço, tu és matador?! Tá matando minhas hemácias?! Sai daí negão! Eu mato o baço, eu tiro ele... Curei? Não... É uma beta-hemoglobinopatia igual à anemia falciforme e eu comentei com vocês, a melhor maneira de tratar anemia falciforme seria por transplante de medula, ensinaria de novo essa medula a fazer beta. E funciona o transplante de medula aqui? Funciona. Com uma taxa de cura maravilhosa, desde que essa criança não tenha hepatomegalia ou fibrose hepática, pois eles são preditores negativos de sucesso no transplante. O ideal é transplantar antes que a criança tenha hepatomeglia ou fibrose hepática. Só entender, não precisa decorar...

OBS: A PARTIR DAQUI, TRANSFUSÃO SOMENTE EM PACIENTES SINTOMÁTICOS!

TALASSEMIA INTERMEDIA

DIAGNÓSTICO TARDIO (adolescência/adulto jovem) + **ANEMIA MODERADA** (Hb 6-9g/dl) + **ICTERÍCIA INTERMITENTE** + **HEPATOESPLENOMEGALIA** e **DEFORMIDADES ÓSSEAS MODERADAS + CRESCIMENTO, DESENVOLVIMENTO E IMUNIDADE PRESERVADOS**. **TRATAMENTO: ÁCIDO FÓLICO + QUELANTE DE FERRO (SE FERRITINA > 1.000 OU 2.000)**

Como é que eu trato a talassemia do meio? Como eu trato: Com ácido fólico e quelante de ferro! Aqui, pessoal, tem uma divergência... Quelante de ferro a gente vai usar quando temos ferritina maior que 1.000 ou 2.000.

TALASSEMIA MINOR

ANEMIA LEVE (DESPROPORCIONAL AO VCM BAIXO) + CINÉTICA DO FERRO NORMAL + RDW NORMAL. VCM GERALMENTE < 70!

É o que mais cai. É diagnóstico diferencial de anemia ferropriva. Essas pessoas tem uma anemia micro/hipo igual a anemia ferropriva! Só que com um detalhe: é desproporcional à microcitose! Tem um VCM baixo pra caramba, de ±60, mas uma anemia que não é tão grave assim, com uma Hb de 9.5. Com um VCM de 60, você esperaria uma Hb de 7, mais ou menos... Outro grande detalhe: a cinética do ferro está normal e NÃO HÁ ANISOCITOSE! Lá na anemia ferropriva, por falta de ferro, as hemácias saiam esquisitas! Aqui isso não acontece! Na ferropriva a anisocitose é importante!

TRATAMENTO: NÃO TRATA! FAZ APENAS ACONSELHAMENTO GENÉTICO!

Como que trata? Não trata! É igual no traço falcêmico... O que a gente faz é aconselhamento genético! Aliás... Quem tem talassemia são pessoas que vieram de países que eram banhados pelo mar mediterrâneo (Portugal, Espanha, Itália, Grécia, Mônaco, Sérvia, Turquia). 'Talassa' quer dizer mar mediterrâneo... Ah, vou casar com um italiano! Peraí, será que esse italiano não tem talassemia?

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ATENÇÃO!

- Alguns estudos já evidenciaram que homens portadores de talassemia minor apresentam redução na incidência de eventos arteriais cardiovasculares e cerebrovasculares. Este fato é atribuído aos baixos níveis de colesterol, à anemia leve e à presença de microcitose, levando à redução da viscosidade sanguínea.

- **IMPORTANTE PARA DIFERENCIAR COM FERROPRIVA:** aqui, **O VCM É SEMPRE BAIXO MESMO COM A HEMOGLOBINA ENTRE 9 E 11** (na ferropriva só observamos microcitose importante com < 8). E, a principal, **O RDW É NORMAL NA TALASSEMIA E AUMENTADO NA FERROPRIVA!**

DIAGNÓSTICO DE TODAS AS TALASSEMIAS: eletroforese de hemoglobina é o padrão-ouro, mas ultimamente esse exame tem sido substituído pela **CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA PERFORMANCE (HPLC).** Atualmente, inclusive, o diagnóstico genético já pode ser feito intraútero, através de PCR do DNA fetal obtido por amniocentese ou biópsia do vilo coriônico.

TRATAMENTO BETATALASSEMIA MAJOR:

- Hipertransfusão crônica objetivando Ht 27-30%
- Quelante do ferro (desferoxamina) deve ser iniciado quando ferritina > 1.000 e ferro hepático > 3mg/g
- Ácido fólico pode ser útil
- Esplenectomia é indicada quando as necessidades transfusionais aumentam > 50% em 1 ano. Em geral, após os 5 anos de idade para diminuir o risco de sepse por encapsulados. Não esquecer a vacinação antipneumocócica! Porém, o benefício desta conduta é apenas transitório.
- Transplante de MO alogênico é o único tratamento curativo.

NA INTERMEDIA E MINOR, as transfusões só são indicadas para pacientes sintomáticos! No caso da minor, são basicamente gestantes. Os pacientes com intermedia também podem precisar de terapia com quelação de ferro, ácido fólico e esplenectomia. Ultimamente têm sido estudadas drogas que reduzem a sinaliação pelo TGF-beta e parecem aumentar a hematopoiese nesses pacientes.

ALFATALASSEMIAS

BASICÃO...

- MANIFESTA-SE DESDE O NASCIMENTO

- HIDRÓPSIA FETAL (SE AUSÊNCIA DE CADEIA ALFA) INCOMPATÍVEL COM A VIDA EXTRAUTERINA

- DOENÇA DA HEMOGLOBINA H (SE PEQUENA QUANTIDADE DE CADEIA ALFA): SEMELHANTE À TALASSEMIA BETA INTERMEDIA

- ALFATALASSEMIA MINOR: ASSINTOMÁTICOS, MAS COM MICROCITOSE E HIPOCROMIA

- DIAGNÓSTICO/LABORATÓRIO: PRESENÇA DE HB DE BARTS (TETRÂMERO DE CADEIAS GAMA) NA HIDRÓPSIA FETAL; PRESENÇA DE HB H (TETRÂMERO DE CADEIAS BETA) NA DOENÇA DA HB H; NORMAL NA ALFATALASSEMIA MINOR (ESTUDO GENÉTICO).

- TRATAMENTO: SÓ ESTÁ INDICADO NA DOENÇA DA HB H E SE ASSEMELHA AOS PACIENTES COM BETATALASSEMIA INTERMEDIA. A ESPLENECTOMIA É INDICADA PARA OS PACIENTES COM ESPLENOMEGALIA, ANEMIA IMPORTANTE OU QUE DESENVOLVEM NECESSIDADE TRANSFUSIONAL CRÔNICA. ACONSELHAMENTO GENÉTICO É INDISPENSÁVEL AOS PACIENTES COM TALASSEMIA.

SAIBA MAIS

Variantes Estruturais Talassêmicas

O destaque desse grupo é a **HEMOGLOBINA LEPORE**, que resulta de uma troca de material genético entre os genes das cadeias delta e beta globina, formando um gene híbrido delta-beta. Um indivíduo pode ser heterozigoto (Hb A/Lepore) quando tem apenas um gene delta-beta, homozigoto (Hb Lepore/Lepore) quando tem 2 gentes delta-beta ou heterozigoto composto (Hb Lepore/β-talassemia) quando um dos genes é delta-beta e o outro tem uma mutação betatalassêmica. A Hb Lepore é produzida em pequenas quantidades, razão pela qual a doença se assemelha à talassemia.

A Hb Lepore é mais comum no mediterrâneo, assim como as talassemias. Os heterozigotos (Hb A/Lepore) são assintomáticos, apresentando apenas microcitose e hipocromia (semelhante ao "traço talassêmico"). Os demais (homozigotos e heterozigotos compostos) apresentam quadro semelhante à betatalassemia intermedia e major, frequentemente necessitando de terapia transfusional.

2.4. ANEMIA SIDEROBLÁSTICA

INCAPACIDADE DE FABRICAR PROTOPORFIRINA!

Consiste na incapacidade de fabricar protoporfirina. A pessoa fica abarrotada de ferro, mas não usa, porque não tem protoporfirina!

Causas:

HEREDITÁRIA → "NASCEU COM DEFICIÊNCIA DE ALGUMA ENZIMA (ALA-SINTASE) QUE PRODUZ A PROTOPORFIRINA"

A pessoa pode nascer com deficiência de alguma enzima importante na produção de protoporfirina...

ADQUIRIDA → ÁLCOOL, ↓B6 [PIRIDOXINA], CHUMBO

Ou pode ter a anemia de forma adquirida, por álcool, que em excesso atrapalha a síntese de protoporfirina; carência de B6 e intoxicação por chumbo também atrapalham a via de síntese da protoporfirina.

OUTRAS CAUSAS: rifampcina, cloranfenicol, penicilamina, deficiência de cobre, idiopática pura, associada a mielodisplasisa, doenças mieloproliferativas e quimioterapia.

Laboratório

ANEMIA MICRO/HIPO (SEMPRE SE HEREDITÁRIA/DEPENDE DA INTENSIDADE SE ADQUIRIDA)

O mais importante é nos entendermos as consequências da ausência de protoporfirina. Sem ela, a pessoa acaba não gerando o grupamento heme e consequentemente a hemoglobina. Por isso, a hemácia pode ficar pequenininha e clarinha. Isso acontece sempre se a causa for hereditária, pois TODAS as hemácias que a pessoa tem são pobres em protoporfirina. Sempre falta hemoglobina. Na causa adquirida, isso vai depender da intensidade! Pode ser que o alcoolismo severo cause, mas o alcoolismo moderado gere algumas hemácias normais, outras pequenas, outras normais... Depende da intensidade!

↑FERRO SÉRICO + ↑FERRITINA + ↑SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA = RISCO DE HEMOCROMATOSE (COM **AUMENTO DE RDW**)

Outra consequência importante dessa doença é o acúmulo que ocorre de ferro. A cinética do ferro está toda alterada, o nível de ferro circulante está elevado, a ferritina está explodindo, a transferrina está saturadíssima. Iremos ver no módulo de hepatologia que a pessoa que tem excesso de ferro no corpo corre o risco de desenvolver hemocromatose, doença que ocorre pelo depósito tecidual de ferro e pode cursar até com cirrose.

TIBC: NORMAL

Mas como eu não tenho nada que altere a transferrina, nem para mais, nem para menos, transferrina e TIBC estão normais!

HÁ ACÚMULO DE FERRO NA LINHAGEM ERITROCITÁRIA!

Além disso, todo o ferro que foi acumulado não é completamente usado... Você pode visualizar esse acúmulo de ferro em todas as linhagens de hemácias, desde o precursor (para ver isso tenho que ver o exame de aspirado de medula óssea) até a hemácia adulta (posso ver no exame de sangue periférico ou hematoscopia).

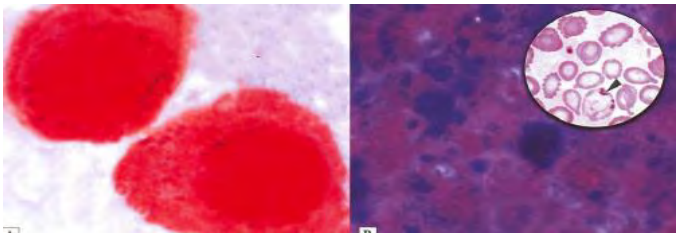
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(*) ASPIRADO DE MEDULA ÓSSEA: <u>SIDEROBLASTO EM ANEL</u> (SE > 15% = ANEMIA SIDEROBLÁSTICA)

No aspirado de medula óssea, o acúmulo de ferro no blasto é chamado de sideroblasto. Além disso, esse ferro se acumula como se fosse um anel ao redor do núcleo, denominando-se sideroblasto em anel. Repare na foto... A bola vermelha mais escura é o núcleo. Esse pontilhado mais escuro ao redor desse núcleo são os pigmentos de ferro! Se eu tenho no aspirado mais de 15% de células sendo sideroblasto em anel, eu posso confirmar o diagnóstico de uma anemia sideroblástica.

(*) SANGUE PERIFÉRICO (HEMATOSCOPIA): <u>CORPÚSCULOS DE PAPPENHEIMER</u>.

Na hemácia adulta, eu posso visualizar o acúmulo de ferro no exame de sangue periférico (hematoscopia). Vou encontrar dentro da hemácia os corpúsculos de ferro, que são mais conhecidos como corpúsculos de Pappenheimer.



ATENÇÃO! Atualmente estão disponíveis testes genéticos direcionados às mutações mais comuns da AS hereditária (por exemplo, o ALAS2, o mais comumente associado à forma hereditária ligada ao X).

Tratamento

ADQUIRIDA: TRATAR A CAUSA

Alcoolismo? Trata... Intoxicação por chumbo? Trata. E assim por diante.

HEREDITÁRIA: REPOR B6

A terapêutica muitas vezes é frustrante, porque eu não consigo dar a enzima que a pessoa não fabrica mais. O que se percebeu que pode atenuar essa forma hereditária é repor vitamina B6 (piridoxina).

OLHA AÍ...

- A dose de piridoxina é 50-200mg/dia. Apenas alguns pacientes respondem.
- SUPORTE TRANSFUSIONAL é o principal tratamento!
- Terapia de quelação de ferro com desferoxamina ou com deferasirox é o tratamento da sobrecarga de ferro.

Qual a diferença entre a PORFIRIA e a ANEMIA SIDEROBLÁSTICA? Ambas não ocorrem por deficiência na síntese do heme?

Na verdade, a porfiria e a anemia sideroblástica corresponderiam a espectros clínicos diferentes da "mesma doença". Explica-se: existem 8 enzimas que atuam de forma sequencial no caminho para a produção do heme. Quando ocorre deficiência da primeira enzima da cadeia, chamada de ALA-sintase, temos o acúmulo de ferro na mitocôndria dos eritroblastos, levando a um quadro de anemia sideroblástica. Quando a deficiência é das enzimas subsequentes, não temos mais acúmulo de ferro, mas sim dos metabólitos seguintes da cadeia (precursores da protoporfirina). Essas moléculas se acumulam, além das hemácias, principalmente no fígado, no sistema nervoso e na pele, causando dor abdominal, neuropatia e dermatite, levando a diversos tipos de porfiria (o sintoma predominante difere de acordo com a enzima faltante e o metabólico que se acumula).

Diagnóstico de Anemias Microcíticas:

Testes	Def. de Ferro	Dç. Crônica	Talassemia	Sideroblástica
Esfregaço	Micro/hipo	Normal ou Micro/hipo	Micro/hipo (hem. em alvo)	Variável (Pappenheimer)
Ferro	< 30	< 50	Normal ou ↑	Normal ou ↑
TIBC	> 360	< 360	Normal	Normal
IST	< 10%	10-20%	30-80%	30-80%
Ferritina	< 15	300-200	50-300	50-300
Padrão Hb	Normal	Normal	Alterada na beta (na alfa pode ser normal)	Normal

3. ANEMIAS NORMOCÍTICAS E NORMOCRÔMICAS

O grupo de anemias com hemácias de tamanho normal certamente é o maior e mais heterogêneo, variando entre doenças com medula hipoproliferativa (ex: deficiência de ferro, anemia de doença crônica, aplasia de medula) e hiperproliferativa (ex: anemias hemolíticas e sangramento agudo). Aliás, os estágios iniciais da maioria das anemias são normocíticos e normocrômicos, porque ainda existe uma população de hemácias normais, que foram produzidas antes do "novo" insulto.

3.1. ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

ANEMIA APLÁSICA OU APLASIA DE MO

Definições?

- Consiste em uma **LESÃO EM CÉLULA TRONCO** (de forma **PRIMÁRIA** - mais de 50% dos casos - ou **SECUNDÁRIA** por benzeno, radiação, infecções virais, cloranfenicol, etc)
- Pico de incidência entre 10 e 30 anos.

Características?

- **PANCITOPENIA E MAIS NADA!**
- <u>Não há esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia</u>!
- Em biópsia: **INFILTRAÇÃO GORDUROSA**. <u>Não há blastos ou fibrose</u>! O diagnóstico é por BIÓPSIA! Não é por aspirado!

Você deve se lembrar de anemia aplásica quando encontrar um paciente com pancitopenia e suas manifestações clínicas (febre, sangramento ou equimoses, anemia) que não apresente linfadenopatia nem esplenomegalia - é um diagnóstico diferencial importante das leucemias agudas, que geralmente apresentam essas características. A ausência de blastos à hematoscopia também ajuda a diferenciar.

Tratamento?

- **Se < 45 anos: transplante alogênico de MO** (de doador compatível). <u>Imunossupressão com globulina antimitócitos (ATG), ciclosporina, corticoide e eltrombopag enquanto o transplante não for possível</u>. É importante lembrarmos de evitar ao máximo as transfusões em candidatos ao TMO, para evitar sensibilização, o que diminui o sucesso do tratamento. O risco é ainda maior se o doador do sangue for um familiar do paciente. Após o TMO, o uso de ciclosporina associada ao MTX parece reduzir o risco de doença enxerto x hospedeiro.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **Se > 45 anos: apenas imunossupressão**, considerando a impossibilidade de TMO (alto risco d doença enxerto x hospedeiro).

OBS: A ATG pode causar doença do soro (quadro gripal, artralgia, erupção cutânea), enquanto a ciclosporina em alta dose é nefrotóxica e pode causar hipertensão, convulsões e infecções oportunistas, em especial pneumocistose (recomenda-se o tratamento profilático com pentamidina inalatória 1x/mês).

OBS: O uso prolongado de fatores estimuladores de colônia (filgastrim ou granulokine) NÃO evidenciou benefícios.

Prognóstico?

- Sem tratamento, é reservado, com recuperação completa ou parcial em uma minoria. Porém, com o tratamento atual, pode-se atingir uma sobrevida em 5 anos de até 80%. As principais causas de óbito são infecções e hemorragias.
- Os portadores de AA apresentam risco maior de mutações clonais e anormalidades citogenéticas, o que leva a uma **MAIOR INCIDÊNCIA DE MIELODISPLASIA, LMA E HPN.**

ANEMIA DAS DOENÇAS ENDÓCRINAS

HIPOPITUITARISMO

- Anemia normocítica e normocrômica
- Medula óssea hipoplásica
- Decorrente da deficiência dos hormônios tireoidianos, androgênios e cortisol
- Responde a reposição hormonal

HIPOTIREOIDISMO

- Deficiência de T3 e T4 diminui a estimulação da liberação de EPO
- Anemia normocrômica e normocítica
- Importante: anemia perniciosa associada à tireoidite autoimune (Hashimoto) = macrocítica
- Comum a presença de metrorragia em mulheres hovens hipotireoideas, que pode levar à anemia ferropriva e consequente microcitose
- A resposta à reposição hormonal é lenta (leva meses para resolução completa da anemia)

HIPERTIREOIDISMO

- Pode causar anemia microcítica

DOENÇA DE ADDISON

- Anemia normocítica e normocrômica que responde a EPO e glicocorticoide. Geralmente essa anemia é "disfarçada" pela redução do volume plasmático, ficando mais evidente no início do tratamento, quando o paciente recebe cortisol e volume

HIPOGONADISMO

- Androgênios estimulam a produção de EPO. Na sua ausência, pode haver anemia normocítica e normocrômica

HIPERPARATIREOIDISMO

- Pode causar anemia no contexto de hiperparatireoidismo primário (pela redução da proliferação dos precursores eritroides ou hipercalcemia levando à redução da produção de EPO), secundário e associado a anemia perniciosa e neoplasias endócrinas múltiplas

DIABETES MELLITUS

- Anemia ocorre em estágios precoces da nefropatia diabética

3.2. ANEMIAS HIPERPROLIFERATIVAS

ANEMIA NO SANGRAMENTO AGUDO

- Reticulócitos demoram até 72h para elevar!
- Imediatamente após, o hematócrito é normal! Não confiar!

Quantificação da Perda Volêmica:

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Perdas (mL)	até 750	750-1500	1500-2000	>2000
Perdas (% da volemia)	até 15%	15-30%	30-40%	>40%
FC (bpm)	<100	100-120	120-140	>140
PA sistólica	normal	Normal	diminuída	diminuída
PP	normal ou aumentada	diminuída	diminuída	diminuída
FR	14-20	20-30	30-40	>35
Diurese (mL/h)	>30	20-30	5-15	desprezível
Estado mental	levemente ansioso	moderadamente ansioso	ansioso, confuso	confuso, letárgico
Reposição volêmica inicial	cristaloides	cristaloides	cristaloides e sangue	cristaloides e sangue

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Introdução

HEMÓLISE: MORTE PATOLÓGICA DAS HEMÁCIAS (< 120 DIAS)

HEMOCATERESE: MORTE FISIOLÓGICA DAS HEMÁCIAS (≥ 120 DIAS)

Vamos começar com algumas definições... O que diferencia a morte patológica da morte fisiológica das hemácias? O tempo! Morte fisiológica da hemácia deve ser com 120 dias ou mais! Se for antes disso será patológica! E onde ocorre a morte das hemácias (tanto fisiológica quanto patológica)? No baço!

"PASSOU DEVAGAR PELO BAÇO, O MACRÓFAGO ATROPELA" → HEMÁCIAS "VELHAS OU ESQUISITAS"

E como o organismo determina que aquela hemácia deve morrer? Para entender isso, guardem essa afirmação: ´passou devagar pelo baço, o macrófago atropela´. É por isso que a hemácia velha morre, porque como ela vai ficando com a parede endurecida, passa devagar pelos sinusoides... O macrófago atropela! Mas não é só a hemácia velha que passa devagar, a hemácia esquisita da anemia falciforme, a hemácia com anticorpo autoimune também passam devagar e são atropeladas pelo macrófago!

HEMÓLISE = ANEMIA HEMOLÍTICA? NÃO! PODE HAVER HEMÓLISE COMPENSADA!

Mas todo mundo que tem hemólise terá anemia hemolítica, então? Nem sempre, pois podemos fazer hemólise compensada! Quando temos hemólise, temos a redução da hemoglobina e consequente hipoxemia. Como consequência, ocorre ↑EPO, que promove hiperplasia da medula! É por isso que as anemias hemolíticas são HIPERPROLIFERATIVAS! Haverá um aumento da diferenciação de pré-eritroblasto em reticulócitos, que em 24 horas perdem o seu núcleo e viram hemácias, compensando a perda inicial. POR ISSO QUE AS ANEMIAS HEMOLÍTICAS CURSAM COM RETICULOCITOSE!

CAUSAS DE RETICULOCITOSE: ANEMIA HEMOLÍTICA, SANGRAMENTO AGUDO, TRATAMENTO DA ANEMIA FERROPRIVA

A principal causa para a nossa prova é a anemia hemolítica! O sangramento agudo também causa, mas é óbvio e não costuma aparecer em prova... Além disso, lembre que no tratamento da anemia ferropriva o marcador da resposta ao tratamento é o aumento de reticulócitos, que começa com 3 dias e atinge um pico em 5-10 dias.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

HEMÓLISE COMPENSADA = HIPERPLASIA MO 6-8x + MATÉRIA PRIMA DISPONÍVEL + TEMPO DE VIDA > 20 DIAS

→ SE 1, 2 ou TODOS AUSENTES = ANEMIA HEMOLÍTICA

E quando eu sei que a hemólise está compensada? Quando a medula fica hiperplasiada de 6 a 8 vezes, quando eu tenho matéria prima (ferro, ácido fólico e vitamina B12) e se o tempo de vida da hemácia que está sofrendo hemólise seja de pelo menos 20 dias, para poder manter essa hemólise compensada. Se tudo isso estiver ocorrendo, teremos uma hemólise compensada! Se 1, 2 ou todos esses eventos não estiverem ocorrendo, estamos diante de uma anemia hemolítica!

Laboratório

↑VCM. Já que o reticulócito é um pouco maior do que as hemácias e eles estão em grande quantidade, teremos ↑VCM.

LEUCOCITOSE. Como a medula está hiperplasiada de 6-8x, ela acaba também estimulando a linhagem leucocitária.

↑LDH. O LDH aumenta quando ocorre a destruição de qualquer célula, inclusive a hemácia. É um marcador de hemólise!

↑BI, NORMALMENTE INFERIOR A 5. Quando a hemácia é destruída libera hemoglobina e a porção heme se separa da globina. A protoporfirina irá se transformar em bilirrubina indireta. Pode ocorrer **ICTERÍCIA LEVE.**

↓HAPTOGLOBINA. Com a separação de heme e globina, para impedir que a globina gere toxicidade ao organismo, o fígado produz haptoglobina para 'anular' esse efeito da globina. Durante esse processo, ela é consumida e seus níveis séricos reduzem.

RETICULOCITOSE (> 50 - 100 MIL CÉLULAS OU 1 - 2,5% DAS HEMÁCIAS OU ↑IPR > 2%. Reticulócitos de 50-100.000 a gente considera normal. Vamos considerar reticulocitose se tivermos níveis acima disso ou 1-2,5% do total de hemácias ou, ainda, um índice de produção reticulocitária > 2.

OUTROS ACHADOS IMPORTANTES...

- Aumento na excreção de urobilinogênio
- Hemoglobina plasmática livre aumentada
- Hemossiderina e hemoglobina na urina (hemólise intravascular)
- Policromatofilia
- Hiperplasia eritroide

Investigação

3 perguntas devem ser respondidas!

(1) A DOENÇA É AUTOIMUNE? (2) A HEMÓLISE É INTRA OU EXTRAVASCULAR? (3) QUAL DOENÇA ESTÁ CAUSANDO ESTA HEMÓLISE?

1) A DOENÇA É AUTOIMUNE?

COOMBS DIRETO POSITIVO = ANEMIA AUTOIMUNE

Nessa pergunta, a resposta será dada através do coombs direto. Se for positivo é autoimune.

NÃO CONFUNDA OS TESTES!

COOMBS INDIRETO: *me diz se há anticorpos presentes no plasma. "Tem anticorpo solto no meu plasma".*

COOMBS DIRETO*: me diz se há anticorpos ligados na superfície das hemácias. "Tem anticorpo ligado na minha hemácia".*

2) A HEMÓLISE É INTRA OU EXTRAVASCULAR?

HEMOGLOBINEMIA/HEMOGLOBINÚRIA/HEMOSSIDERINÚRIA = HEMÓLISE INTRAVASCULAR

Primeiro saiba que os exames só mostram quando a hemólise ocorre DENTRO do vaso, e que o principal local de hemólise é FORA do vaso: no baço. Os dois exames que, quando positivos, mostram que a hemólise ocorre no vaso são: hemoglobinemia (dosagem de hemoglobina livre no sangue), pois a destruição de hemácias provocará o aumento da hemoglobina livre no sangue e consequente hemoglobinúria ou, ainda, hemossiderinuria (hemoglobina ligada ás proteínas de Tamm-Horsfall na urina).

3) QUAL É A DOENÇA?

HEMATOSCOPIA, ELETROFORESE E OUTROS!

Acima foi colocado os diversos padrões de hemácias!

Complicações

COMPLICAÇÃO CRÔNICA: CÁLCULOS DE BILIRRUBINATO DE CÁLCIO

O exemplo mais comum é quando eu faço uma radiografia do abdome de alguém e encontro um cálculo. A maioria dos cálculos biliares é de colesterol e não aparecem na radiografia. Então, isso provavelmente é uma complicação de uma anemia hemolítica! Mas o que está acontecendo? Eu estou aumentando a quantidade de bilirrubina dentro da vesícula e essa bilirrubina vai se ligar ao cálcio provocando um cálculo de bilirrubina + cálcio (bilirrubinato de cálcio). Essa é a principal complicação crônica das anemias hemolíticas.

COMPLICAÇÕES AGUDAS: CRISES ANÊMICAS AGUDAS

É um paciente que estava com sua anemia hemolítica relativamente compensada e faz uma crise anêmica aguda. É o paciente que estava bem e de repente faz um anemião! Nós temos 4 crises anêmicas agudas!

→ CRISES ANÊMICAS AGUDAS COM RETICULOCITOPENIA:

A anemia hemolítica tem normalmente reticulocitose, mas essas duas crises abaixo fazem RETICULOPENIA! Elas são complicações agudas com peculiaridades!

1) CRISE APLÁSICA

CAUSA: "INFECÇÃO DOS RETICULÓCITOS" PELO PARVOVÍRUS B19

Normalmente é causada por uma infecção viral elo parvovírus B19. A célula de reposição que mantém a hemólise do paciente compensada é infectada. O que vai acontecer? Esse reticulócito não vai para a circulação! É uma anemia grave com reticulocitopenia!

TRATAMENTO: TRANSFUSÃO

A anemia não está sendo compensada... A hemoglobina cai abruptamente... Se era 8, vai para 4. Tem que fazer transfusão!

2) CRISE MEGALOBLÁSTICA

CAUSA: ↓ÁCIDO FÓLICO

Ocorre quando não é prescrito ácido fólico para um paciente que tem anemia hemolítica. TODO PACIENTE COM ANEMIA HEMOLÍTICA TEM QUE TOMAR ÁCIDO FÓLICO TODO DIA! Lembre que quando temos hemólise intensa, muita hemácia tem que ser fabricada para compensar essa anemia e isso consome ácido fólico! Quando eu tenho diminuição do ácido fólico, eu perco a matéria-prima que transforma o pró-eritroblasto em reticulócito! Ocorre reticulopenia!

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM A APLÁSICA: NEUTRÓFILOS HIPERSSEGMENTADOS

Lembra que o ácido fólico está envolvido com a síntese de material genético de outras células além das hemácias! Então, a linhagem leucocitária também será afetada e isso pode me ajudar no diagnóstico diferencial com a crise aplásica através do achado de neutrófilos plurissegmentados, como vimos na aula anterior.

TRATAMENTO: ÁCIDO FÓLICO DIARIAMENTE

Não existe tratamento! Existe prevenção! Todo paciente com anemia hemolítica deve receber ácido fólico diariamente!

Então...

ANEMIÃO + RETICULOPENIA → CRISE APLÁSICA OU MEGALOBLÁSTICA!

SE NEUTRÓFILOS PLURISSEGMENTADOS → CRISE MEGALOBLÁSTICA!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ CRISES ANÊMICAS AGUDAS SEM RETICULOCITOPENIA:

3) HEMÓLISE AGUDA GRAVE | CRISE HIPERHEMOLÍTICA

"RABDOMIÓLISE POR HEMÓLISE" → HEMOGLOBINÚRIA MACIÇA COM LESÃO RENAL → IRA OLIGÚRICA POR NTA

Ocorre morte de hemácias com consequente aumento da liberação de hemoglobina, que em excesso promove uma insuficiência renal aguda oligúrica por necrose tubular aguda. É um processo semelhante ao que ocorre na rabdomiólise, situação que também pode levar à IRA, mas por mioglobinúria.

CAUSAS: ↓G6PD E LOXOCELLES (PICADA DE ARANHA MARROM)

Se ocorrer deficiência de G6PD, que é o verdadeiro 'lixeiro' da nossa hemácia, pode surgir uma hemólise aguda grave. A picada da Loxocelles (aranha marrom) também pode provocar o quadro, levando à injúria renal tanto por hemólise aguda grave como por rabdomiólise!

Como saber se a IRA é por hemólise aguda grave ou rabdomiólise?

HEMOGLOBINÚRIA: plasma e urina pigmentados

MIOGLOBINÚRIA: apenas urina pigmentada (plasma límpido)

A mioglobina é rapidamente filtrada pelos rins! O resultado disso é um plasma limpo com uma urina pigmentada! A hemoglobina permanece mais no sangue e é filtrada devagar. O resultado é um plasma escuro e uma urina escura!

4) SEQUESTRO ESPLÊNICO

CRIANÇAS < 5 ANOS → "BAÇÃO + ANEMIÃO"

Está muito relacionado com a ANEMIA FALCIFORME! Veremos com mais detalhes adiante! A crise envolve esplenomegalia e anemia grave!

TRATAMENTO: ESPLENECTOMIA PROFILÁTICA APÓS 1ª CRISE.

Por que eu devo tirar o baço? Porque a taxa de recorrência dessa crise é muito alta (50%)!

Classificação

A hemólise pode ser classificada de diferentes formas, todas se complementando de alguma maneira.

Vejamos a seguir alguns detalhes:

Intracorpuscular x Extracorpuscular

As anemias **intracorpusculares** são causadas por defeitos intrínsecos das hemácias (na membrana, complexo enzimático ou hemoglobina), enquanto as **extracorpusculares** são causadas por fatores externos às hemácias, como anticorpos ou danos causados pela microcirculação ou por trauma macrovascular.

Intravascular x Extravascular

Na hemólise **intravascular**, temos destruição da membrana das hemácias no lúmen dos vasos sanguíneos. Os mecanismos envolvem trauma mecânico, destruição imunológica pelo sistema complemento ou por exposição a fatores tóxicos. Hemoglobina é liberada no plasma, sendo filtrada e reabsorvida pelos túbulos proximais no rim. **Quando a capacidade reabsortiva é saturada, a hemoglobina é excretada na urina, havendo perda concomitante de ferro.** Deve ser diferenciada da mioglobinúria na rabdomiólise e da hematúria.

Imune x Não Imune

O grande fator diferencial será o teste de Coombs. Coombs direto positivo indica mecanismo imune (raramente pode ocorrer anemia imune com teste de Coombs negativo). Para diferenciar as causas não imunes, serão essenciais a história e o exame físico (história familiar de anemia – causas hereditárias, uso de medicamentos, hepatopatia com esplenomegalia congestiva, etc.) e a avaliação do sangue periférico.

Congênita x Adquirida

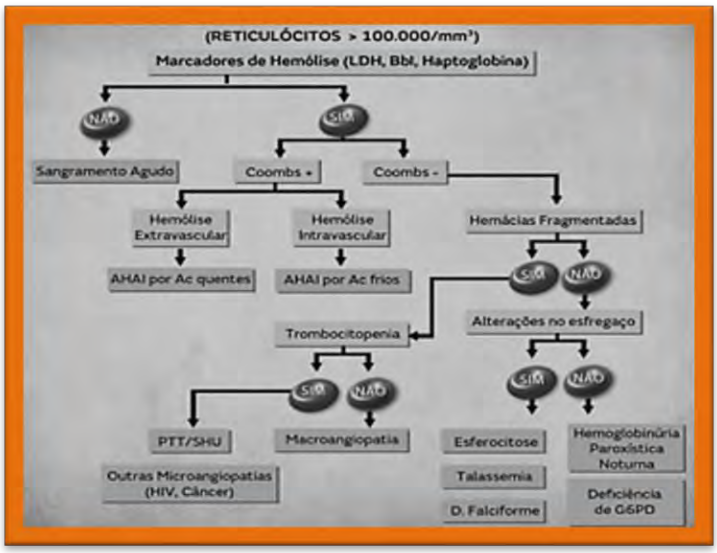
As condições congênitas são em sua grande maioria defeitos intrínsecos das hemácias (anemias **intracorpusculares**). A exceção fica por parte da hemoglobinúria paroxística noturna, que é uma condição intrínseca adquirida.

As condições adquiridas se dão por defeitos extrínsecos das hemácias, também sendo chamadas extracorpusculares. A exceção fica por conta da síndrome hemolítico-urêmica familiar.

Classificação das Anemias Hemolíticas (*)

	Defeitos Intracorpusculares	Fatores Extracorpusculares
Hereditárias	- Hemoglobinopatias - Enzimopatias - Defeitos do complexo citoesqueleto-membrana	- SHU familiar
Adquiridas	- Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN)	- Destruição mecânica (microangiopática) - Fármacos - Infecciosos - Autoimune

(*) As causas hereditárias correlacionam-se com defeitos intracorpusculares, visto que esses defeitos são divididos a mutações herdadas. A única exceção é a HPN, em que o defeito é devido uma mutação somática adquirida. De forma semelhante, as causas adquiridas correlacionam-se com fatores extracorpusculares, visto que esses fatores são, em sua maioria, exógenos. A única exceção é a SHU familiar (ou SHU atípica), na qual uma anormalidade hereditária faz a ativação do complemento ser excessiva, com surtos de produção do complexo de ataque à membrana, capaz de destruir os eritrócitos normais.



De forma resumida...

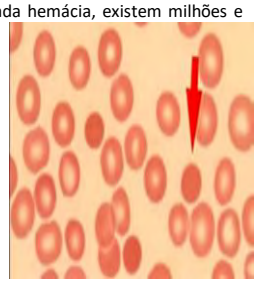
ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

ESFERÓCITOS PODEM ESTAR PRESENTES EM QUALQUER ANEMIA HEMOLÍTICA!

Cuidado, pessoal! O fato de se apresentar uma hemácia do tipo esferócito não faz o diagnóstico de esferocitose! O esferócito pode estar presente em qualquer anemia hemolítica!

MOLÉCULAS DE HEMOGLOBINAS PRESAS (redução de ESPECTRINA E ANQUIRINA)→ HEMÁCIA NÃO SE DISTENDE E FICA NÃO FICA COM O CENTRO PÁLIDO → "PASSA DEVAGAR PELO BAÇO" → MACRÓFAGO ATROPELA → HEMÓLISE

Por que a hemácia tem um centro pálido? Dentro de cada hemácia, existem milhões e milhões de moléculas de hemoglobina que se odeiam. E, como se odeiam, se repelem. Qual o resultado disso? Vão para a periferia, e deixam o centro pálido. Na esferocitose, as hemácias não conseguem se repelir, elas ficam presas. Assim, não tem como o centro ficar pálido, pois elas estão presas! Logo, a hemácia não distende! E hemácia que não distende, fica dura e passa devagar pelo baço. O resultado é a hemólise! Beleza? Então, a esferocitose é esse problema em que a hemácia não se distende e não fica com o centro pálido!



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

QUEM? BRANCOS, EUROPEUS

Quem é que tem essa doença? Geralmente é doença de europeu, comumente brancos!

COMO SUSPEITAR? CRIANÇA + ESPLENOMEGALIA + ANEMIA HEMOLÍTICA HIPERCRÔMICA (pulo do gato)

Eu vou desconfiar daquele paciente que tem uma anemia hemolítica, é uma criança, tem esplenomegalia e o detalhe: quando eu olhar as hemácias, elas vão estar mais vermelhinhas, mais hipercrômicas! É uma anemia hemolítica hipercrômica e esse é o pulo do gato! Como a parede da hemácia está dura, as hemoglobinas ficam todas juntinhas e por isso dão a impressão de estarem mais vermelhinhas, mais hipercrômicas!

COMO DIAGNOSTICAR? TESTE DA FRAGILIDADE OSMÓTICA + PROCURAR NOS FAMILIARES.

Mais uma vez... Os esferócitos podem pintar em qualquer anemia hemolítica! Então como eu vou saber que esse esferócito tem um problema na membrana e por isso as hemoglobinas estão tão apertadas dentro das hemácias? Veja bem... A pressão dentro das hemácias é enorme, pois as moléculas de hemoglobina estão se espancando para se separar uma das outras. Diante disso, qualquer coisinha é capaz de romper essa hemácia, já que a pressão está muito grande. Existe um teste em que eu coloco essa hemácia em uma solução osmótica, e vejo, então, que a parede rapidamente se rompe (pois está sob tensão): é o teste de fragilidade osmótica. Além disso, por ser uma doença hereditária, você tem que procurar a doença nos familiares, fazendo a triagem adequada!

- Outros achados: litíase biliar por cálculos pigmentados, úlceras maleolares (nos casos graves com hematopoiese extramedular levando à formação de massas paravertebrais visíveis em radiografias).
- Esplenomegalia sintomática (saciedade precoce, dor em HCE, hiperesplenismo)
- Tratamento: deve incluir a suplementação profilática de ácido fólico (1mg/dia), porém a terapêutica definitiva é a esplenectomia. Lembre-se de vacinar 2 semanas antes contra pnuemococo e hemofilos tipo B, bem como da profilaxia com penicilina V oral apís. A esplenectomia está indicada nos pacientes sintomáticos e deve ser realizada após os 5 anos de idade para reduzir o risco de infecções graves por encapsulados.

COMO TRATAR? ESPLENECTOMIA APÓS OS 5 ANOS (CURA)!

Isso aqui é muito importante! Essa aqui é a anemia hemolítica que é CURADA pela esplenectomia! Você normalmente espera a criança fazer 5 anos para tirar o baço dela! Não tira antes dos 5 anos para evitar uma complicação que é a SEPSE PÓS-ESPLENECTOMIA. Normalmente a gente espera a criança ter um estado imune melhor, mais maduro, para que eu retire o seu baço! Então, normalmente você espera a criança completar 5 anos para o sistema imune dela maturar... Só que em algumas situações você tem que fazer a esplenectomia antes dos 5 anos! Quais situações são essas?

INDICAÇÕES DE ESPLENECTOMIA ANTES DOS 5 ANOS:

→ ANEMIA GRAVE (HB < 8; RETICULÓCITOS > 10%) E/OU REPERCUSSÕES CLÍNICAS (COMO DIFICULDADE DE CRESCIMENTO)

As situações em que você vai ter que optar pela esplenectomia antes dos 5 anos são anemia muito grave (com hemoglobina menor que 8 e reticulocitose maior que 10%) ou quando essa criança, mesmo sem uma anemia grave, apresenta repercussões clínicas da doença, como dificuldade de crescimento.

→ MAIS VELHOS COM CLÍNICA VASCULAR (NOTADAMENTE AVE)

Detalhe: tem gente que não sabe que tem esferocitose e só vai descobrir na fase adulta... Geralmente esse paciente descobre quando ocorre alguma coisa com ele (geralmente um episódio de AVE). Então, pacientes mais velhos com clínica vascular também tem indicação de esplenectomia, que cura a doença!

Como fazer a esplenectomia?

PARCIAL OU TOTAL POR VÍDEO

A esplenectomia deve ser feita por vídeo, seja ela parcial ou total! Na maioria das vezes se faz a total

NÃO SE ESQUECER DE VACINAR (HAEMOPHILUS, PNEUMO E MENINGOCOCO) **2 SEMANAS ANTES DA CIRURGIA!**

Se eu for fazer a esplenectomia de uma criança, devo evitar a sepse pós-esplenectomia através da vacina contra germes encapsulados preferencialmente 2 semanas antes da cirurgia!

CORPÚSCULOS DE HOWEL-JOLLY: ACHADOS OBRIGATÓRIOS DE UMA ESPLENECTOMIA BEM SUCEDIDA!

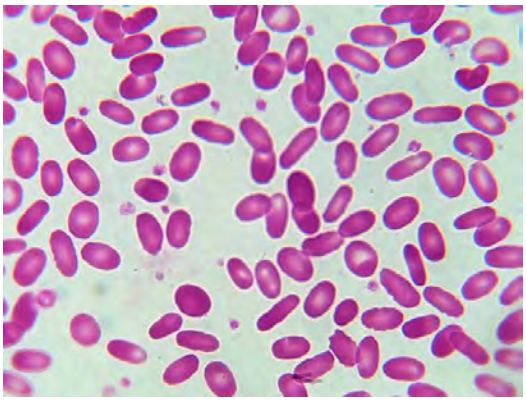
Qual a pessoa que você conhece que está arrancando tudo? Angelina Jolly. Então, arrancou o baço, tem que lembrar da Angelina Jolly. Os corpúsculos de Howel-Jolly são achados obrigatórios de uma esplenectomia bem sucedida!

NÃO ACHOU OS CORPÚSCULOS DE HOWEL-JOLLY? BAÇO ACESSÓRIO → FAZER CINTILOGRAFIA!

E, numa prova, se eu não achei esses corpúsculos, trata-se de baço acessório! Você tem que fazer cintilografia para achar onde está esse baço acessório do paciente.

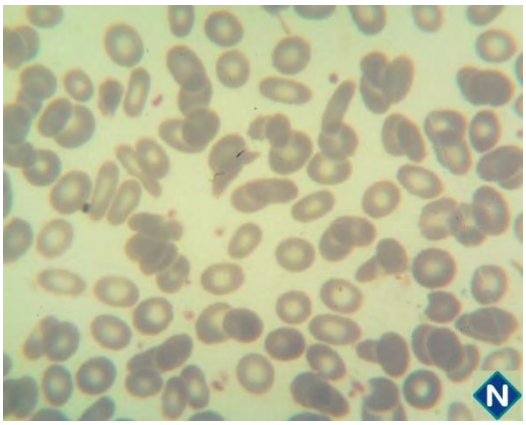
ELIPTOCITOSE HEREDITÁRIA

- Desordem autossômica dominante caracterizada por defeitos na síntese de espectrina ou da proteína 4.1 (proteínas do citoesqueleto das hemácias) levando à formação de hemácias de forma elíptica, que perfazem mais de 60% das células vermelhas no sangue periférico. Em geral, a anemia é leve-moderada e a maioria dos pacientes é assintomática, não necessitando de tratamento. Este, quando indicado, é a esplenectomia, embora a resposta seja menor que na esferocitose.



PIROPOIQUILOCITOSE HEREDITÁRIA

- Caracterizada por hemácias com formas bizarras, que se rompem em temperaturas elevadas de 44-45ºC (ao contrário de hemácias normais, que são estáveis até temperaturas próximas a 49ºC). A hemólise geralmente é grave, reconhecida ainda na infância e parcialmente responsiva a esplenectomia.



ESTOMATOCITOSE HEREDITÁRIA

- A única característica que vale comentar, é que diferentemente das outras patologias citadas anteriormente, o paciente aqui tem um **RISCO AUMENTADO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NA PÓS-ESPLENECTOMIA**, não estando indicado esse procedimento a não ser em casos de anemia grave.

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA

DESORDEM GENÉTICA ADQUIRIDA EXTRA ÚTERO → MUTAÇÃO NAS HEMÁCIAS → DESTRUIÇÃO PELO COMPLEMENTO!

É uma desordem genética adquirida extra útero! O que acontece nessa situação é uma mutação na hemácia que deixa ela pronta para ser lisada pelo sistema complemento. A hemácia passa a expor em sua superfície receptores do complemento, que gruda nelas e destrói a hemácia!

INÍCIO: 30-40 ANOS (MAIS FREQUENTE NO SEXO MASCULINO)

Normalmente acomete pacientes homens jovens de 30-40 anos.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TRÍADE: TROMBOSES ABDOMINAIS + PANCITOPENIA + HEMÓLISE

Também cai muito essa trombose abdominal com **BUDD-CHIARI**. Em pessoas com Budd-Chiari (onde temos trombose da veia hepática), o primeiro diagnóstico a se pensar é hemoglobinúria paroxística. Isso caiu muito em prova ano passado!

DIAGNÓSTICO: CITOMETRIA DE FLUXO COM DEFICIÊNCIA DE COMPLEMENTO (CD55/CD59) | TESTE DE HAM POSITIVO

O complemento está sendo consumido, pois está matando a hemácia.

TRATAMENTO: ECULIZUMAB (inibe complemento).

Ao inibir o complemento, você inibe a hemólise!

- É a ÚNICA anemia hemolítica intracorpuscular em que existe um defeito adquirido, e não herdado, da membrana celular do eritrócito. A fisiopatologia é a mutação de um gene (PIG-A) que leva à deficiência da GPI (glicosilfosfatidilinositol).
- Episódios AGUDOS de hemólise intravascular produzindo hemoglobinúria (minoria dos casos), principalmente a noite.
- Exacerbação da hemólise em vigência de infecções, cirurgias ou transfusões.
- Hemoglobinúria e hemossidenúria, em longo prazo, levam à deficiência de ferro.
- Pode se associar a leucopenia e plaquetopenia, além de evoluir para leucemia aguda e anemia aplásica.
- TROMBOSES são a principal causa de morte.
- Laboratório: reticulocitose, deficiência de ferro, hemoglobinúria e hemossidenúria, graus variávies de leucopenia e plaquetopenia.
- Diagnóstico: teste de HAM; pesquisa de CD55 e CD59 na superfície por citometria de fluxo (escolha).
- Tratamento: além do eculizubame, fazer corticoide (reduz a ativação do complemento), reposição de ferro, folato, transfusão... TMO alogênico em jovens.

DEFICIÊNCIA DE PIRUVATO-QUINASE (PK)

- É a principal enzima do ciclo de Embden-Meyerhof, o ciclo da energia. Na prova, não há muitas dicas, constando simplesmente no diagnóstico diferencial de qualquer forma de anemia hemolítica, especialmente naquelas em que não se chega a nenhum diagnóstico. O paciente pode ter hemólise de leve a grave, seja no período neonatal ou ao longo da vida. A esplenectomia costuma melhorar a clínica desses pacientes e a reposição de ácido fólico geralmente é necessária. Existe na literatura o relado de um paciente curado com TMO. Mas, se cair uma questão sobre enzimopatia, é pouco provável que seja sobre a PK.

DEFICIÊNCIA DE G6PD

QUEM? MAIS COMUM EM HOMENS, LIGADO AO X

Quem é que tem doença hemolítica por deficiência de G6PD? Normalmente HOMEM, pois é uma doença ligada ao cromossomo X.

COMO SUSPEITAR? ANEMIA HEMOLÍTICA APÓS SUPEROXIDAÇÃO

Esse é o detalhe que vai aparecer na nossa prova! A G6PD é a vassoura das hemácias. Nossa hemácia está o tempo todo sofrendo um processo de superoxidação, liberando oxigênio para os tecidos, pegando oxigênio do pulmão, liberando oxigênio para os tecidos, pegando oxigênio do pulmão... E o tempo todo a G6PD está lá para varrer os radicais superóxidos para impedir que esta hemácia rompa. Só que tem um porém: mesmo deficiente, a G6PD consegue fazer essa tarefa! É por isso que quem tem essa deficiência, não costuma desenvolver uma anemia hemolítica grave. Pode até ser assintomático! Portanto, já que mesmo deficiente a G6PD consegue exercer a sua função, na hora da prova, para você desconfiar de deficiência de G6PD, a hemólise vai ter que estar acontecendo com menos de 20 dias de vida porque a vassoura das hemácias (a própria G6PD) não está sendo capaz de varrer a hemácia e impedir a sua destruição por causa do excesso de radicais livres. Para que isso aconteça, deve haver um processo de SUPEROXIDAÇÃO muito intensa!

→ CAUSAS

A superoxidação é o gatilho para que ocorra a anemia hemolítica pela deficiência de G6PD! Se não houver esse gatilho, pode ser que a pessoa sequer desenvolva anemia e seja assintomática! Então, aqui, a pessoa muitas vezes está assintomática e de repente faz um quadro de anemia hemolítica!

- INFECÇÃO

O mecanismo mais comum e mais importante de todos é quando você tem uma taxa de extração aumentada de oxigênio pelo tecido! E qual o momento em que o tecido fica mais ávido por oxigênio e puxa esse oxigênio da hemácia? Infecção! Então, esse paciente seria aquele que desenvolve a anemia hemolítica logo junto da infecção! Poisé... Esse é o mecanismo mais importante, mas não é o que costuma cair em prova...

- NAFTALINA, NITROFURANTOÍNA, SULFAS, PRIMAQUINA, DAPSONA ("Gaveta Seis P D")

O que costuma cair em prova são essas causas! E é bom lembrar pelo próprio nome da doença! Existem drogas que provocam uma superoxidação tão intensa que quando a pessoa usa essas drogas pode desenvolver o quadro de anemia hemolítica! E já que acrescentou o 'N' de naftalina na gaveta, coloca o 'N' de nitrofurantoína também! Então, na prova vai ser assim! É a pessoa que usou bactrim e começou a ter anemia hemolítica! É a pessoa que teve contato com um desses agentes e fez anemia hemolítica! Essas são as situações que provocam superoxidação e fazem com que o lixeiro das hemácias (G6PD) não consiga varrer os radicais livres de oxigênio dentro da hemácia, que acaba rompendo!

LABORATÓRIO: SALADINHA DA ANEMIA HEMOLÍTICA + CORPÚSCULOS DE HEINZ + BITE-CELLS

Vamos ter a saladinha da anemia hemolítica, mas quando eu faço a hematoscopia, as hemácias ficam um nojo por dentro, pois não estão funcionando. Como eu chamo a hemácia toda suja/nojenta? Corpúsculos de Heinz! Isso falar a favor de que a vassoura não está funcionando!

DIAGNÓSTICO: MEDIDA DA ATIVIDADE DA G6PD

Como diagnosticar através do laboratório? Quando falamos em deficiência de G6PD, muita gente pensa que é uma deficiência quantitativa, quando na verdade isso não é o mais importante... O problema é muito mais qualitativo! É diminuição da função, e não da quantidade! É um defeito muito mais qualitativo do que quantitativo, Então, o diagnóstico é pela medida da ATIVIDADE da enzima!

TRATAMENTO: PREVENÇÃO

Como tratar? Não trata! Você vai fazer a prevenção! Você dá uma lista de medicamentos que o paciente não pode tomar, orienta não colocar naftalina no armário... Prevenção!

- Outro fator desencadeante: feijão-fava (favismo).
- **OUTROS IMPORTANTES EM PROVA: INFECÇÃO E CETOACIDOSE DIABÉTICA!**
- Diagnóstico: é realizado através da avaliação semiquantitativa e quantitativa da G6PD com os testes de Brewer, imunofluorescência e quantificação da G6PD. Além disso, deve ser feita a eletroforese em acetato de celulose, e nos casos que revelarem alterações, pode ser realizado o estudo molecular do gene da G6PD em busca das mutações mais frequentes.

OBS: O COOMBS É NEGATIVO!

OBS: o principal mecanismo da hemólise é INTRAVASCULAR - hemoglobinemia, hemoglobinúria.

DEFICIÊNCIA DE PIRIMIDINA 5-NUCLEOTIDASE

- É uma enzima indispensável no catabolismo dos nucleotídeos originários da degradação de ácidos nucleicos que ocorre nos estágios finais do processo de maturação dos eritrócitos. Acredita-se que a falta dessa enzima seja a 3ª causa mais comum de anemia hemolítica por defeito enzimático, após as duas já estudadas. Neste caso, as hemácias contêm pontilhado basofílico característico. A anemia dura a vida toda (sua inteensidade é variável) e a esplenectomia pode ser benéfica. Aqui a fragilidade osmótica também está aumentada, assim como na esferocitose hereditária.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ANEMIA FALCIFORME

Heme	→	*Ferro + Protoporfirina*
Globina	→	*2 cadeias α + 2 cadeias β*

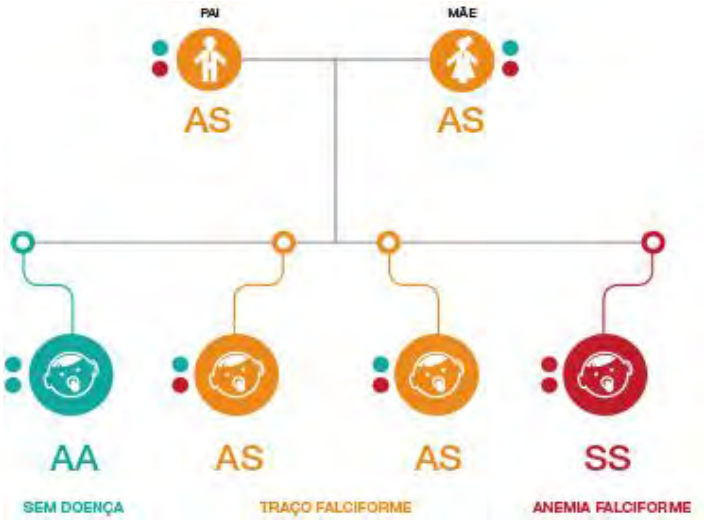
Quando falamos de anemia falciforme, estamos nos referindo a uma hemoglobinopatia. Antes de tudo, devemos entender o que é uma hemoglobina. A hemoglobina é uma 'cestinha' que possui 4 sustentáculos, que são as globinas (cada uma combinada a uma porção heme). Cada hemoglobina tem a combinação desses 4 sustentáculos de forma diferente.

Hemoglobina A1 (97%)	*2 cadeias alfa + 2 cadeias beta*
Hemoglobina A2 (2%)	*2 cadeias alfa + 2 cadeias delta*
Hemoglobina Fetal (1%)	*2 cadeias alfa + 2 cadeias gama*

O tipo mais comum que nós temos é a hemoglobina A, que tem 2 sustentáculos alfa e 2 sustentáculos beta. 97% da nossa hemoglobina é do tipo A1. Temos a HbA1 (2 cadeias alfa e 2 cadeias beta) e a HbA2 (2 cadeias alfa e 2 cadeias delta), que corresponde a 2%. A hemoglobina fetal (2 cadeias alfa e 2 cadeias gama) corresponde a 1%. E por que o normal é ter 2 cadeias alfa e duas cadeias beta? Porque eu recebo uma cadeia alfa do meu pai e uma da minha mãe, e uma cadeia beta do meu pai e outra cadeia beta da minha mãe.

ANEMIA FALCIFORME = MUTAÇÃO NA CADEIA BETA→ TROCA DO ÁCIDO GLUTÂMICO PELA VALINA = βs βs DO PAI E DA MÃE (HbSS)!

TRAÇO FALCÊMICO → βs DO PAI OU DA MÃE (HbAS)→ MAIORIA ASSINTOMÁTICA, MAS PRECISA DE ACOMPANHAMENTO → IMPORTANTE FAZER ACONSELHAMENTO GENÉTICO!



O problema na anemia falciforme é que eu recebo uma informação mutante no beta! Ocorre a substituição do ácido glutâmico pela valina, que acaba gerando a cadeia βs. Se eu recebo essa informação mutante tanto do pai, quanto da mãe, recebi duas informações beta mutantes (βs), o que caracteriza a anemia falciforme. Então, se eu sou homozigoto SS, que é a mutação beta, não haverá hemoglobina A, pois meus pais me mandaram βs e a hemoglobina A é ββ . Então, na anemia falciforme a gente vai ter a chamada hemoglobina S: 2 cadeias alfa + 2 cadeias βs. Porém, tem gente com sorte que recebe o βs só do pai ou só da mãe. Esse é o paciente heterozigoto AS (HbAS). Nesses pacientes, eu vou ter a hemoglobina A, pois em algum momento vou juntar um alfa com um beta, mas também vou ter hemácias em foice por juntar um alfa com um βs. Nesse paciente heterozigoto nós encontramos o chamado traço falcêmico que, na verdade, não é doença! A maioria das pessoas com traço falcêmico não apresenta clínica! Mas isso não significa que ela deixará de ser acompanhada... Se esse paciente resolver se casar e o cônjuge também tem traço falcêmico, devo estar atento para os filhos, pois eles podem ser portadores de anemia falciforme. Devo fazer o aconselhamento genético! Então, entenda! Quando falo em doença falciforme eu não incluo o traço falcêmico porque ele não apresenta a clínica da doença!

Entendendo...

DOENÇAS FALCIFORMES		
ANEMIA FALCIFORME (HbSS)	*HOMOZIGOSE para o gene β^S*	*Doença mais grave, pior prognóstico*
TRAÇO FALCÊMICO (HbAS)	*HETEROZIGOSE com o gene β^A, que representa a cadeia β normal*	*Manifestações sutis, bom prognóstico*

HEMOGLOBINA S → POLIMERIZAÇÃO ("DESIDRATAÇÃO OU DESOXIGENAÇÃO") → SINTOMAS VASO-OCLUSIVOS!

E qual o problema com a hemoglobina S da anemia falciforme? Ela sofre um processo chamado de polimerização! Passa por isso em ambientes de desidratação ou desoxigenação! Entenda: quando uma hemácia passa pelo capilar, ela é espremida, solta oxigênio para o tecido e depois sai pela vênula pós-capilar, voltando a sua conformação original. Ela volta a sua conformação original porque em seu interior tem hemoglobina mergulhada em água! A hemoglobina S, ao sair da vênula pós-capilar, em vez de ter água em seu interior, tem uma espécie de gel! E quando entra na circulação, começa a 'capotar'... E quando capota, adquire a forma de foice! Então, guarde: o primeiro momento que a hemácia vira foice é na veia! Saindo da vênula pós-capilar, essa hemácia, ao chegar no pulmão e receber oxigênio, o seu interior que era gel vai virar água de novo. Beleza... Só que o problema é que depois de 20 dias esse fenômeno não vai mais acontecer e essa hemácia vai ficar com gel no seu interior para sempre! Guarde: muita gente tem o conceito que a anemia falciforme faz sintoma de vaso-oclusão, porque um monte de hemácia em foice se junta e entope o vaso. Não é isso! É 'também isso'! Essa hemácia que passou pelo pulmão e não voltou ao normal, ficando em forma de foice, começa a expressar em sua superfície moléculas de adesão. Fica uma hemácia GRUDENTA! Então, entenda que a oclusão não é somente porque tem uma hemácia se juntando com a outra e entupindo o vaso, é também porque a hemácia está grudenta!

OBSERVAÇÃO: PORTADORES DO TRAÇO FALCÊMICO TEM PROTEÇÃO CONTRA AS FORMAS GRAVES DE MALÁRIA!

Os portadores de anemia falciforme, por sua vez, tem maior incidência de morte pela doença.

Manifestações Clínicas

SÓ HÁ CLÍNICA APÓS 6 MESES!

Não existe clínica de anemia falciforme até os 6 meses porque quem predomina nesse período é a Hb fetal!

→ SEQUESTRO ESPLÊNICO: BAÇÃO + ANEMIÃO + < 5 ANOS

Vamos agora entender o sequestro esplênico sob o ponto de vista clínico. Já sabemos que criança com menos de 5 anos que faz 'bação e anemião' eu faço a esplenectomia após a primeira crise, certo? Beleza... E por que faz esplenomegalia? Entenda que existem 3 lugares no nosso corpo que são absurdamente osmolares e desidratam as hemácias: BAÇO, MEDULA ÓSSEA E RIM. Quando a hemácia passa pelo baço, ela desidrata! A hemácia em foice polimeriza com desoxigenação ou desidratação! Então, ao passar pelo baço, ela polimeriza! Com muita hemácia em foice, pode ocorrer a oclusão venosa do baço, fechando, digamos, a 'torneira de saída' do baço Esse baço continua a receber sangue pela artéria, mas a veia está fechada... Distende e cresce! Beleza... E por que anemia grave ('anemião')? Porque as hemácias que estão dentro do baço não estão na circulação! E além disso, os macrófagos esplênicos ainda destroem essas hemácias 'esquisitas'! O resultado é uma diminuição do número de hemácias e anemia! Ok... Mas por que acontece em menores de 5 anos? O sequestro esplênico só ocorre em gente dessa idade? Não ocorre em quem tem mais de 5 anos? Não! Por quê? Porque depois de um certo tempo, depois que essa hemácia passou pelo pulmão e não consegue mais voltar a sua forma original, ela começa a fazer oclusão arterial! Essa oclusão gera isquemia e infarto do baço, que necrosa e fibrosa! E esse processo geralmente acontece depois de 5 anos! E o baço fica sem sequestrar mais ninguém... Por isso, podemos dizer que a criança depois dos 5 anos faz uma auto-esplenectomia, porque esse baço vai morrendo sozinho!

Após os 5 anos a tendência é ocorrer uma AUTOESPLENECTOMIA!

NÃO HÁ ESPLENOMEGALIA APÓS OS 5 ANOS SE CRIANÇA MANTER A PRODUÇÃO DE HB FETAL! EXCEÇÃO DA EXCEÇÃO...

Olha que interessante... Existem algumas pessoas portadoras de anemia falciforme com mais de 5 anos e que tem esplenomegalia! Como assim? O baço não deveria já ter infartado e necrosado? Deveria... Poisé! Não se sabe o porquê, mas 0,1-1% das crianças com anemia falciforme não tem esplenomegalia porque elas continuam a produzir a hemoglobina fetal! A pessoa tem a hemoglobina fetal e a hemoglobina S, mas como a fetal já entrega oxigênio para os tecidos, a hemoglobina S desoxigena menos, polimeriza menos, gerando menos problemas! Até hoje ninguém sabe ao certo o mecanismo para a manutenção da hemoglobina F... É exceção da exceção!

A PRINCIPAL CAUSA DE MORTE COM MENOS DE 5 ANOS É A INFECÇÃO!

Qual a principal causa de morte em crianças com menos de 5 anos com anemia falciforme? **INFECÇÃO**! Isso ocorre pela falta do baço, que é um órgão imune. É por isso que fazemos penicilina oral para essas crianças!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **CRISES VASO-OCLUSIVAS (AGUDAS):**

> ***Quais são os 3 lugares mais osmolares do nosso corpo?*** ***BAÇO, MEDULA ÓSSEA e RINS!***
> ***Baço = gera sequestro esplênico.***
> ***MO = dor óssea.***
> ***RINS = necrose de papila/GEFS.***

1. SÍNDROME MÃO-PÉ (1ª manifestação):

QUEM? ATÉ 3 ANOS

A síndrome mão-pé acontece em 50% das crianças como a primeira manifestação! Há uma dúvida na literatura de qual seria a primeira e principal manifestação da anemia falciforme, mas na prova pode dizer que é a síndrome mão-pé, que normalmente ocorre em crianças com menos de 2-3 anos.

CLÍNICA? DOR POR ISQUEMIA PERIOSTEAL/DACTILITE + RX NORMAL!

A síndrome mão-pé também pode ser chamada de dactilite. O que acontece? Os principais lugares osmolares do nosso corpo, baço e medula óssea, promovem sequestro esplênico! Então, a hemácia passa pela medula óssea e polimeriza dentro dela! Você começa a ter isquemia na medula óssea, pois está fazendo isquemia do osso, principalmente da região periosteal! A dactilite é o edema das mãos e dos pés que a criança apresenta! Ocorre a isquemia de um osso que não é muito calcificado (a criança é menor de 3 anos...), o que acaba gerando um 'extravasamento'... E os locais onde os ossos são mais superficiais são as mãos e os dedos! O RX dessas crianças vai ser normal... Não é possível visualizar isquemia por radiografia!

2. CRISE ÓSSEA (crise álgica/osteoarticular + comum):

QUEM? > 3 ANOS

É a segunda manifestação mais comum na prática. É a crise dolorosa osteoarticular mais comum a partir do 3º ano de vida.

CLÍNICA? DOR POR ISQUEMIA SEM DACTILITE PRINCIPALMENTE EM OSSOS LONGOS + RX NORMAL!

A medula óssea, órgão extremamente osmolar, gera a polimerização das hemácias em foice... Depois de um tempo, começa a haver isquemia dessa medula e o paciente tem dor intensa. No entanto, essa crise é em uma criança maior de 3 anos de idade, que já tem um osso mais calcificado... E se o osso está mais calcificado, a inflamação não consegue sair de dentro do nosso! Não ocorre dactilite! E onde é mais proeminente essa dor? Onde tem mais medula! Onde tem mais medula? Nos ossos longos! O RX também vai ser normal, pelo mesmo motivo!

3. CRISE ABDOMINAL (dor abdominal por isquemia mesentérica):

CLÍNICA? DOR INTENSA COM ABDOME INOCENTE/PERISTALSE NORMAL.

O paciente com anemia falciforme e chega com uma dor abdominal eu devo pensar em isquemia mesentérica! E quando eu desconfio que um abdome agudo é por isquemia mesentérica? Quando o exame abdominal se encontra inocente! O paciente urra de dor e o exame físico não condiz com isso... E o grande detalhe é que a peristalse continua normal!

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: SALMONELLA → DAR CEFTRIAXONE

O problema são as crianças, pois há uma infecção abdominal que provoca um quadro muito semelhante ao da isquemia mesentérica: é a infecção por Salmonella. Portanto, se chegou uma criança com quadro compatível de isquemia mesentérica, eu preciso pensar nesse patógeno: administro Ceftriaxone.

4. SÍNDROME TORÁCICA AGUDA:

EM QUEM? MAIS COMUM DURANTE HOSPITALIZAÇÕES E EM CRIANÇAS. QUANDO ACOMETE ADULTOS, É MAIS GRAVE.

Normalmente acomete pacientes que já estão hospitalizados ou crianças... Quando acomete adultos, costuma ser mais grave.

CLÍNICA? INFILTRADO PULMONAR NOVO + UM DOS SEGUINTES: FEBRE, DOR TORÁCICA, TOSSE, EXPECTORAÇÃO PURULENTA, DISPNEIA E/OU HIPOXEMIA

→ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM PNEUMONIA → IMPORTANTE ATB PARA COBRIR PNEUMOCO!

Esses sintomas são compatíveis com o quadro de pneumonia, pois essa síndrome pode ter sido desencadeada, inclusive, pela própria pneumonia. Então, como não sabemos, de fato, como isso aconteceu, administramos antibióticos visando a cobertura de pneumococo.

EM 48H PODE EVOLUIR COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA!

Como é que eu sei que esse paciente tem essa síndrome? Normalmente evolui para insuficiência respiratória em 48h. Parecia uma pneumonia e evolui grave pra caramba em 48h.

5. AVE:

ISQUÊMICO EM CRIANÇAS (TC NORMAL) E HEMORRÁGICO EM ADULTOS!

O AVE que na criança tende a ser isquêmico, no adulto tende a ser hemorrágico! Criança com anemia falciforme que chega pra você com quadro de crise convulsiva e que a princípio não tem história de epilepsia e não é vítima de trauma, no que você pensa primeiro? Meningite, tumor ou AVE... Só que normalmente o AVE na criança é decorrente de malformação arterio-venosa e tende a ser hemorrágico! Meningite é difícil de você errar... Tumor e AVE você precisa de TC... E quando você faz, está normal! Então, criança com AVE isquêmico é anemia falciforme até que se prove o contrário!

6. PRIAPISMO:

MAIS COMUM À NOITE/DURAÇÃO > 3 HORAS/DOLOROSO/PODE LEVAR À DISFUNÇÃO ERÉTIL.

É uma ereção que acontece mais comumente à noite, tende a ser duradoura por mais de 3 horas, dolorosa... Depois de alguns anos, pode ser que ocorra fibrose peniana, de corpo cavernoso, gerando disfunção erétil.

→ DISFUNÇÃO ORGÂNICA CRÔNICA:

1. LESÃO RENAL: A) HIPOSTENÚRIA; B) NECROSE DE PAPILA; C) GEFS

A disfunção orgânica crônica adora pegar rim... E de novo, pessoal, quais mesmo os lugares mais osmolares do nosso corpo? Baço, que gera sequestro esplênico; MO, que gera a dor óssea; e os rins! Uma alteração invariavelmente presente, inclusive nos portadores de traço falcêmico, é a hipostenúria (perda da capacidade de concentração urinária máxima). Na vigência de deprivação hídrica esses indivíduos desidratam com mais facilidade, já que não conseguem evitar a perda de água pela urina. O resultado é uma tendência à hipernatremia e hipovolemia. Além disso, com a polimerização intra-renal, você pode ter necrose de papila! A papila representa a porção mais distal e menos vascularizada da medula renal, justamente onde o afoiçamento é máximo! Outras vezes, quando não necrosa a papila, você pode necrosar um glomérulo aqui, outro ali... Gera dano glomerular! Qual? GEFS!

2. LESÃO ÓSSEA: A) OSTEOPENIA; B) NECROSE DE CABEÇA DO FÊMUR; C) OSTEOMIELITE POR S. AUREUS OU SALMONELLA

Outra lesão crônica importante é a lesão óssea! Com a polimerização que ocorre dentro da medula, as células que promovem a regeneração óssea começam a sofrer... A pessoa começa a ter osteopenia e ainda pode evoluir com necrose de cabeça do fêmur ou osteomielite! A osteomielite ocorre na maioria das vezes por lesão de continuidade, mas também pode ser causada por disseminação hematogênica. Mesmo assim, seja qual for a via, o principal patógeno é o S. aureus! Aqui na anemia falciforme essa osteomielite pode ser causada por Salmonella!

3. OUTRAS DISFUNÇÕES CRÔNICAS: LESÃO DO SNC COM MICROINFARTOS E DEMÊNCIA, ÚLCERAS POR S. AUREUS, RETINOPATIA (principal complicação da hemoglobinopatia SC).

> ***Não esqueça que a anemia falciforme é uma das causas de IRC com rins de tamanho normal ou aumentado!***

Tratamento

PREVENÇÃO

ÁCIDO FÓLICO DIARIAMENTE!

O paciente com anemia hemolítica tem que receber todo dia matéria-prima para que haja a transformação de pré-eritroblasto em reticulócito! Qual a droga que eu tenho que dar todo dia para quem tem anemia falciforme? Ácido fólico!

PENICILINA VO 1-3 MESES ATÉ 5 ANOS! SE ESPLENECTOMIA CIRÚRGICA OU SEPSE PNEUMOCÓCICA: PARA A VIDA INTEIRA!

VACINAÇÃO CONTRA GERMES ENCAPSULADOS (PNEUMOCOCO, HAEMOPHILUS e MENINGOCOCO)

As crianças com anemia falciforme a partir do 6º mês começam a perder a função esplênica, até que após os 5 anos de idade o baço não funciona mais (autoesplenectomia)! E o baço é um órgão imune! A principal causa de morte na anemia falciforme até os 5 anos de idade é infecção! Então, como prevenção, o que posso fazer? Penicilina VO e vacinação contra os germes encapsulados! Existe uma dúvida se iniciamos a penicilina com 2 ou 3 meses, mas até os 5 anos não há dúvida de que deve ser feito! Nos pacientes sem história de sepse pneumocócica ou esplenectomia cirúrgica, é seguro interromper a antibioticoprofilaxia aos 5 anos! Agora... Se essa criança foi esplenectomizada cirurgicamente porque fez sequestro esplênico ou se chegou a fazer sepse pneumocócica, a penicilina VO fica para o resto da vida!

ANEMIA FALCIFORME + FEBRE = INTERNAR!

Último detalhe... Se chegar uma criança com anemia falciforme e febre no seu consultório, interne! Ah, pode ser uma virose... Sim, pode ser, mas não interessa! Pode inclusive ser uma parvovirose que leva a uma hemoglobina de 3 de uma hora para a outra! Então, não importa! Chegou com febre, interna!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TRATAMENTO CRÔNICO

HIDROXIUREIA (GERA ↑HBF COMO EFEITO COLATERAL). **INDICAÇÕES CLÁSSICAS: 3 OU + CRISES ÁLGICAS OU 2 OU + SÍNDROMES TORÁCICAS AGUDAS OU DISFUNÇÃO CRÔNICA → SEU USO CRÔNICO AUMENTA O RISCO DE NEOPLASIA HEMATOLÓGICA!**

Existe algo do ponto de vista crônico que a gente pode fazer com esse paciente? Existe... O ideal seria que a gente fizesse que essa pessoa fabricasse hemoglobina do bem... Existe uma droga que a gente pode fazer que tem como efeito colateral de seu uso prolongado a produção de hemoglobina fetal pela medula: é a hidroxiureia, normalmente usada em doses mais elevadas. Agora... Posso fazer isso pra todo mundo? Não... Por quê? Porque quando eu uso uma droga buscando o seu efeito colateral, eu não ganho apenas o efeito colateral que eu desejo... As pessoas que utilizam hidroxiuréia por tempo prolongado ficam propensas a desenvolver neoplasia hematológica! Então, para ser utilizada, os casos devem ser bem selecionados... Classicamente usamos as indicações citadas acima! Fique atento que são 2 ou mais crises álgicas e apenas um episódio de síndrome torácica aguda ou disfunção crônica!

TRANSPLANTE DE MO? DIFÍCIL ACESSO... PODE HAVER SEPSE FULMINANTE!

A melhor maneira para tratar a anemia falciforme seria ensinar a medula a fazer hemoglobina normal... Mas tem como fazer isso? Só se trocar a medula! O problema é que menos de 10% dos doadores são compatíveis... Então, é praticamente impossível você fazer o transplante que iria curar a doença! Além disso, você tem que fazer a doação de medula para aquele paciente que já é imunossuprimido, que já não tem baço... Faz o transplante e ainda existe o risco de morrer de sepse.

TRATAMENTO AGUDO

HIDRATAÇÃO (CUIDADO PARA NÃO HIPERHIDRATAR!) + O2 (SE $SATO_2$ < 92%).

Como a gente faz o tratamento agudo? Se chegar um paciente com doença aguda da anemia falciforme, já sabemos que isso ocorreu porque a hemácia ficou em forma de foice e polimerizou por causa de 2 situações possíveis: ou desoxigenou, ou desidratou. Então, se existe essa confusão toda quando a hemácia desidrata e desoxigena, eu faço hidratação e dou oxigênio! Mas qual o detalhe? Não pode hiperhidratar! E o oxigênio também não é pra fazer para todo mundo! Faça se a saturação estiver menor que 92%! Se não tiver, não faça!

ANALGESIA: ESCALONADA, INCLUINDO OPIOIDES (ANALGÉSICOS + AINES + OPIOIDES)

É uma dor absurda. É osso que está necrosando por dentro... Usa-se os 3 juntos, inclusive os opioides!

ATB: SE SUSPEITA DE INFECÇÃO

Quando pensar em transfusão?

Quando é que eu dou sangue bom? Tudo isso que está acontecendo está sendo causado por sangue ruim com hemoglobina do mal...

INDICAÇÕES DE TRANSFUSÃO: CRISE APLÁSICA, HEMOGLOBINA < 5, AGUDO QUE NÃO MELHOROU

Isso é muito importante... Uma indicação de transfusão é a crise aplásica, mas aqui também entra a hemoglobina menor que 5 e também aquele paciente com qualquer uma das manifestações agudas em que você fez tudo o que tinha direito e o paciente continua com dor!

INDICAÇÕES DE EXSANGUINEOTRANSFUSÃO ("TRANSFUSÃO DE TROCA"): FASE AGUDA AVE, PRIAPISMO, SÍNDROME TORÁCICA AGUDA (STA)

Existem situações tão graves que você não só vai dar sangue bom para o paciente, como também vai tirar sangue ruim! Esse é o processo de exsanguineotransfusão! A gente faz quando existe risco de vida! Fase aguda do AVE e síndrome torácica aguda! O priapismo apesar de não ser risco de vida também trata... Normalmente você pega uma seringa, enfia no corpo cavernoso e retira o sangue que lá está aprisionado. É o que mais costuma cair em prova! Também é chamada de transfusão de troca.

INDICAÇÕES DE TRANSFUSÃO CRÔNICA: FASE CRÔNICA AVE, NEFROPATIA CRÔNICA PROGRESSIVA

Eu faço transfusão crônica quando o paciente tem doenças crônicas... Dois casos fundamentais são a fase crônica do AVE ou quando o paciente tem uma nefropatia crônica progressiva.

- De uma forma geral, podemos dizer que as manifestações agudas tendem a ocorrer nos pacientes mais jovens, sobretudo na primeira década. As complicações crônicas, por sua vez, aparecem com maior importância nos adultos.
- Laboratório: saladinha da anemia hemolítica + leucocitose neutrofílica (na crise vaso-oclusiva, pode haver aumento dos eritroblastos na periferia, que são contados como leucócitos), VHS caracteristicamente baixo (pode se elevar na crise vaso-oclusiva). O VCM pode estar aumentado devido a reticulocitose.
- Esfregaço: hemácias em foice, policromasia (indicativo de reticulocitose), corpúsculos de Howell-Jolly.
- Insuficiência respiratória pós STA é a principal causa de óbito em pacintes com anemia falciforme.
- A incidência de **MENINGITE BACTERIANA** também está elevada e o pneumococo é o agente mais frequentemente isolado. Pensou em infecção no paciente falcêmico, pensou em pneumococo! Também pode haver **ENDOCARDITE** por esse mesmo agente.
- Disfunção orgânica crônica: existe um **ATRASO DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO** e o retardo do crescimento costuma afetar mais o peso do que a altura. Na fase adulta, geralmente a altura alvo é alcançada. O desenvolvimento sexual pode ser retardado.
- Lesão renal: também pode ocorrer hipoaldosteronismo hiporreninêmico por lesão vascular do aparelho justaglomerular. Outra condição que pode ser encontrada é o carcinoma de medula renal, uma neoplasia epitelial maligna que se apresenta com hematúria macroscópica e responde pouco à QT/RT nos estágios avançados.
- Envolvimento hepatobiliar: pode haver colelitíase/coledocolitíase; hepatite viral; hepatopatia falcêmica crônica; sobrecarga de ferro hepática por hemotransfusões de repetição (hemocromatos secundária).
- Envolvimento pulmonar: o principal achado é **HIPERTENSÃO PULMONAR.** Asma brônquica também é mais comum nessa população. Lembrando que pode haver insuficiência respiratória por embolia gordurosa decorrente de infartos ósseos.
- Retinopatia: pode ser não proliferativa, com "hemorragias cor de salmão" e "manchas negras irradiantes", ou proliferativa, com o encontro de "neovasos semelhantes à gorgônia", na fundoscopia. A doença SC é a variante falcêmica mais relacionada à retinopatia. O screening deve ser iniciado aos 10 anos de idade.
- Envolvimento cutâneo-subcutâneo: as úlceras são uma das morbidades mais frequentemente associadas à anemia falciforme. São decorrentes tanto da isquemia crônica da pele e subcutâneo, quanto de um certo grau de hipertensão venosa associada. Dessa forma, podem possuir características tanto de úlceras arteriais quanto de úlceras venosas. Sua localização mais comum são as regiões maleolares (mediais e laterais). Essas lesões geralmente possuem caráter crônico e costumam sofrer infecção bacteriana secundária, dificultando sua cicatrização.

CRISE APLÁSICA

- O curso é autolimitado - após 5-10 dias, os precursores eritroides voltam a se proliferar na medula, surgindo um pico de reticulócitos retornando o hematócrito ao seu valor anterior.

CRISE MEGALOBLÁSTICA

- Também ocorre devido ao consumo exagerado de ácido fólico para produção de novas hemácias, afim de compensar a hemólise crônica.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

(1) PROFILAXIA DE INFECÇÕES

- Penicilina profilática: iniciar aos 3 meses e continuar até os 5 anos. Como? Penicilina V oral 125mg 2x/dia até os 3 anos e após 250mg 2x/dia. Se alérgico, eritromicina 10mg/kg 2x/dia.
- Após os 5 anos, não há definição consensual - a continuação deve ser considerada naqueles com infecção pneumocócica prévia, pelo risco mais elevado.
- Imunização: pneumococo, anti-hemófilos, hepatite B e influenza.

(2) SUPLEMENTAÇÃO COM FOLATO 1-2MG-DIA

(3) HEMOTRANSFUSÃO

- Deve ser evitada no tratamento rotineiro e está contraindicada na anemia assintomática, crise dolorosa não complicada, infecções que não comprometam a sobrevida ou instalação de necroses assépticas. Se necessárias, devem ser realizadas com hemácias fenotipadas.

(4) HIDROXIUREIA

- Agente mielossupressor que ativa a síntese de HbF, que protege a hemácia do afoiçamento, por inibir a polimerização da HbS. Outros efeitos atribuídos seriam os benefícios sobre a hidratação das hemácias, aderência vascular e redução na contagem de granulócitos e reticulócitos.
- A dose inicial é de 15-50mg/kg seguida de aumento a cada 2 meses de 2,5 a 5,0 mg/kg até a dose máxima de 35mg/kg.
- Está indicada nos pacientes com episódios álgicos frequentes (> 3 crises necessitando hospitalização no último ano), história de síndrome torácica aguda ou outra grave complicação de um evento vaso-oclusivo, principalmente os referentes ao SNC. Anemia grave sintomática seria outra indicação.
- Recentemente, dados do estudo BABY-HUG também mostraram benefícios da medicação em crianças muito jovens (9-18 meses), independentemente da gravidade da doença. Em contrapartida, o principal efeito adverso é a mielossupressão que costuma ser transitória. Como alternativa, um agente antitumoral que poderia ser utilizado, em baixas doses, é a DECITABINA, derivada da 5-azacidina, primeira droga descrita por elevar a HbF. Outra possibilidade, que ainda segue em estudo, seria combinar a hidroxiureia com clotrimazol ou magnésio, por bloquearem a desidratação de hemácias e a adesão vascular.

(5) TRANSPLANTE DE MO ALOGÊNICO

- Deve ser considerado em pacientes jovens, gravemente afetados. É o único tratamento curativo para a doença, mas devem ser pesados seus riscos.

(6) TERAPIA AGUDA

6.1 CRISE ÁLGICA

- O tratamento é de suporte: hidratação, inicialmente oral (a via EV é reservada para os francamente desidratados ou incapazes de ingerir líquido) e analgesia com anti-inflamatórios (ex: cetorolaco 30-60mg inicialmente, depois 15-30mg a cada 6-8 horas) e opioides (morfina 0,1-0,15mg/kg a cada 3-4 horas), além de oxigênio suplementar em caso de hipoxemia.
- Não há indicações de antibióticos, transfusões e suplementação de oxigênio de rotina!

6.2 AVE ISQUÊMICO

- Exsanguineotransfusão parcial (transfusão de troca) tem um efeito redutor de HbS extremamente rápido e está indicada nas crises vaso-oclusivas potencialmente fatais (ex: STA com IRPA, AVE) ou de alta morbidade (ex: priapismo refratário). No entanto, nem sempre está disponível. Nessa situação, a transfusão simples deve ser garantida em um atendimento inicial, visamento aumentar a hemoglobina para em torno de de 10g/dl.

- **PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO AVE ISQUÊMICO:** deve-se medir o fluxo da artéria cerebral média (indicação: pacientes entre 2-16 anos, a cada 12-18 meses) e iniciar transfusões crônicas naqueles com alta velocidade de fluxo ao Doppler transcraniano (> 200cm/s).

- Prevenção secundária: por meio de transfusão crônica, especialmente com a exsanguineotransfusão parcial, por tempo indeterminado, visando à prevenção de eventos secundários, com o objetivo de reduzir a HbS para menos de 30% nos primeiros 2 anos e menos de 50% a partir de então.

6.3 STA

- Suporte! Atentar para depressão respiratória com o uso de opioides. Pode-se realizar transfusão (simples ou de troca). Além de ATB empírico (cefalosporina de 3ª + macrolídeo), broncodilatadores e corticoide nos asmáticos.

6.4 PRIAPISMO

- Suporte! Transfusão simples ou exsanguineotransfusão parcial podem ser utilizadas, embora nem sempre efetivas. A hidroxiureia pode ser útil, bem como a etilefrina, uma droga promissora de efeitos adrenérgicos. Se > 3-4 horas, avaliação e tratamento urológico específico (drenagem de corpo cavernoso e irrigação com epinefrina).

6.5 FEBRE

- Deve ser considerada uma EMERGÊNCIA MÉDICA. Os pacientes devem ser preferencialmente internados e receber ATB (cefalosporina de 3ª), sobretudo aqueles de alto risco*. Nos de baixo risco, a abordagem ambulatorial se torna uma possibilidade, dese que se garantam condições adequadas de comunicação e transporte.

(*) Critérios de alto risco para bacteremia: aparência de doença grave, hipotensão, baixa perfusão (TEC > 4s), temperatura > 40º, leucócitos > 30.000 ou < 500, plaquetas < 100.000, história de sepse pneumocócica, dor importante, desidratação, infiltrado em segmento ou grande porção do pulmão, hemoglobina < 5.

OBS: Não esquecer a profilaxia para eventos tromboembólicos em pacientes internados

SAIBA MAIS

L-glutamina no tratamento da AF

Em 2017, o FDA aprovou a L-glutamina em pó para administração oral, com indicação para redução das complicações agudas da anemia falciforme em pacientes adultos e pediátricos (> 5 anos de idade). A dose recomendada é de 10-30 gramas ao dia (baseada no peso), via oral, 2x ao dia. O estudo que levou à aprovação da droga incluiu pacientes que tiveram 2 ou + crises de dor nos 12 meses anteriores ao recrutamento.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

VARIANTES FALCÊMICAS

- A anemia falciforme é apenas um espectro dentro do que amplamente chamamos de doenças falciformes, termo genérico utilizado para determinar um grupo de alterações genéticas caracterizadas pelo predomínio da hemoglobina S. Assim, além da anemia falciforme, existem diversas outras variantes da doença falciforme - as variantes falcêmicas. Segue na tabela abaixo:

Doença	HbA	HbS	HbA2	HbF	HbC
SS (anemia falciforme)	0%	85-95%	2-3%	5-15%	0%
AS ("traço falcêmico")	55-60%	40-45%	2-3%	1%	0%
SC (hemoglobinopatia SC)	0%	45-50%	2-3%	1%	45-50%
Variante S/b0-Talassemia	0%	70-80%	3-5%	10-20%	0%
Variante S/b+-Talassemia	10-20%	60-75%	3-5%	10-20%	0%
Variante S/HPFH*	0%	70-80%	1,5-2%	20-30%	0%

TRAÇO FALCÊMICO

- São os indivíduos **HETEROZIGOTOS PARA O GENE DA HBS** (doença AS). Eles são **TOTALMENTE ASSINTOMÁTICOS**, embora condições que levem a baixa oferta de O2 para os tecidos possam desencadear complicações (ex: grandes altitudes). As manifestações nesse caso seriam:
  - ✓ Hematúria micro ou macroscópica
  - ✓ Necrose de papila
  - ✓ Aumento da incidência de pielonefrite bacteriana
  - ✓ Isostenúria
  - ✓ Infarto esplênico
- Diagnóstico:
  - ✓ HbA (alfa2 beta2): 57%
  - ✓ HbA2 (alfa2 delta 2): 2%
  - ✓ HbS (alfa2 beta2): 40%
  - ✓ HbF (alfa2 gama2): 1%

HEMOGLOBINOPATIA SC

- Doença menos intensa que a anemia falciforme, porém mais grave que o traço falcêmico. Cursa com quadro mais brando em quase todas as manifestações clínicas, exceto: **MAIOR INCIDÊNCIA DE RETINOPATIA PERIFÉRICA e OSTEONECROSE DE CABEÇA DE FÊMUR**. Esplenomegalia também pode ser encontrada, sendo algumas vezes a única alteração no exame físico. No sangue periférico predominam as hemácias em alvo, sendo as afoiçadas incomuns.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS EXTRACORPUSCULARES

- Nesse tópico serão abordadas as principais anemias hemolíticas por defeitos extrínsecos à hemácia, que se dividem em autoimunes (AHAI; causada por drogas), aloimunes (doença hemolítica do RN; transfusão de sangue incompatível), hiperesplenismo, fragmentação eritrocitária (microangiopática; traumática microvascular), agentes químicos, biológicos e micro-organismos (malária; venenos ofídicos e outras).
- Como podemos observar, as causas de hemólise por defeito extracorpuscular são adquiridas, com exceção de uma forma familiar de SHU.

AHAI

IGG → O AUTOANTICORPO OPSONIZA A HEMÁCIA!

IGM → O COMPLEMENTO OPSONIZA A HEMÁCIA!

É a mais importante anemia hemolítica adquirida, tanto pela sua frequência quanto pela sua gravidade. Caracteriza-se pela **PRODUÇÃO DE AUTOANTICORPOS QUE OPSONIZAM AS HEMÁCIAS OU ATIVAM O COMPLEMENTO.** Como resultado, a hemácia fica opsonizada, revestida externamente pelos autoanticorpos ou pelo complemento. A hemólise desses pacientes é **EXTRAVASCULAR**! Vão passar devagar pelo baço e o macrófago vai atropelar... Essa hemólise também pode acontecer no fígado (em menor quantidade). Existem dois subtipos: por IgG (anticorpos 'quentes') ou IgM (anticorpos 'frios'). Essa nomenclatura decorre do fato da IgG opsonizar a hemácia na temperatura corporal normal, enquanto a IgM só faz isso em temperaturas baixas, em torno de 10 graus (o que faz com que a intensidade da opsonização seja bem menor). Isso significa que a AHAI por IgG é mais grave, já que ocorre opsonização o tempo todo? Não... A IgM tem uma capacidade muito maior de ativar o complemento! Em baixas temperaturas, podem gerar quadro grave, pois tendem a também provocar hemólise intravascular! Então, entenda: IgG opsoniza a hemácia pelo próprio autoanticorpo; IgM opsoniza a hemácia através do complemento!

AHAI POR IGG (QUENTE)

FORMA MAIS COMUM. Os autoanticorpos geralmente são direcionados **CONTRA ANTÍGENOS DO SISTEMA RH** (tanto negativo, quanto positivo). Em metade dos pacientes a causa dessa anemia autoimune é **IDIOPÁTICA**! Na outra metade, você tem diversas possibilidades: **DROGAS, LES, LLC e LINFOMA NÃO HODGKIN**. As principais drogas envolvidas são **ALFAMETILDOPA, LEVODOPA, PENICILINA e QUINIDINA** (mais relacionada com a AHAI por IgM).

De um modo geral, acomete **MULHERES DE 50-60 ANOS**, com o **INÍCIO SÚBITO** e quadro clássico de **PALIDEZ + ICTERÍCIA + ESPLENOMEGALIA.** Lembre que a hemólise é extravascular... O baço trabalha muito e acaba crescendo. Existe uma clássica associação entre a AHAI por IgG e plaquetopenia autoimune, o que caracteriza a **SÍNDROME DE EVANS**. Alguns pacientes, além da anemia e plaquetopenia, podem fazer granulocitopenia, o que configura uma **PANCITOPENIA**. Laboratorialmente, teremos **VCM NORMAL OU AUMENTADO** (por conta do **↑RETICULÓCITO**) e **MICROESFERÓCITOS** (hemácias opsonizadas que conseguiram passar pelo baço, mas que perderam um pedaço de sua membrana porque o macrófago deu uma machucada nelas). Mesmo com microesferócitos, o VCM costuma estar aumentado!

O que nos confirma o diagnóstico de AHAI é a presença de um **COOMBS DIRETO POSITIVO**! Se a doença é autoimune com produção de autoanticorpos, o tratamento é imunossupressão com **PREDNISONA 1-2MG/KG/DIA.** Quando Hb chegar em 10, você começa o desmame progressivo. A taxa de resposta é de 60-80%.

A HEMOTRANSFUSÃO é um problema! O paciente pode estar com uma Hb de 3... A prova cruzada (pré-requisito para liberar a bolsa de sangue que será doada) SEMPRE AGLUTINA! O autoanticorpo ataca a hemácia, independente se fator RH positivo, negativo, A, B, AB, O... E agora? Como resolver esse problema? A Hb está de 3... O que fazer? Você tem que **AUTORIZAR A TRANSFUSÃO SE ABO E RH FOR COMPATÍVEL, DESCONSIDERANDO A PROVA CRUZADA!**

AHAI POR IGM (FRIO)

O alvo são os **ANTÍGENOS DO GRUPO "I"**, diferente da AHAI por IgG, onde os antígenos alvo eram do fator RH. As IgM que causam AHAI são chamadas de **CRIOAGLUTININAS**, que se ligam de forma eficiente ao antígeno somente em baixas temperaturas. Como dito, a opsonização das hemácias ocorre pelo **COMPLEMENTO.**

Além disso, é importante saber que **A HEMÓLISE OCORRE PREDOMINANTEMENTE NO FÍGADO** e também pode ocorrer por mecanismo **INTRAVASCULAR** (raramente) se houver exposição a temperaturas muito baixas.

Existe a forma **CRÔNICA** e a forma **AGUDA**. Na crônica, a principal é **IDIOPÁTICA** (também conhecida como **DOENÇA DA CRIOAGLUTININA**), típica de pacientes **IDOSOS** e que se manifesta com **SURTOS RECORRENTES E TRANSITÓRIOS DE LIVEDO RETICULAR E ACROCIANOSE NO FRIO**. Eventualmente pode ocorrer **HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA.** Pode estar associada ao **LINFOMA NÃO HODGKIN, LLC E WALDENSTROM**. Raramente está associada ao LES. Na forma aguda, a principal causa é a **INFECÇÃO POR MYCOPLASMA PNEUMONIAE**, que pode aparecer em pacientes jovens. Outras causas possíveis são EBV, sarampo, caxumba...

A CLÍNICA É MAIS BRANDA QUE A AHAI POR IGG.

O diagnóstico é feito com **COOMBS DIRETO POSITIVO SOMENTE PARA ANTI-C3**! Outra opção é o **TESTE DA CRIOAGLUTININA**, colocando o soro do paciente a 0º e observando se ocorre uma hemaglutinação importante. Para identificar que a imuglobulina envolvida é da classe IgM, você faz uma **IMUNOELETROFORESE.**

No tratamento, a **ESPLENECTOMIA É INEFICAZ** (a hemólise é predominantemente no fígado), o **CORTICOIDE SÓ DÁ CERTO EM QUEM TEM LINFOMA ASSOCIADO. A DROGA DE ESCOLHA ATUAL É O RITUXIMAB**! A taxa de resposta do rituximab gira em torno de 60%. Em casos muito graves, podemos fazer ciclofosfamida ou ciclosporina. É importante **EVITAR BAIXAS TEMPERATURAS**.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- Com exceção dos países em que a malária é endêmica, a AHAI é a causa mais comum de anemia hemolítica adquirida.
- Uma exceção a regra dessa classificação (quente x frio) é a **HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA FRIA**, causada por IgG que se ligam em temperaturas **BAIXAS** (anticorpos de Donath-Landsteiner). É mais comum em crianças, geralmente associada a infecção viral. Causa hemólise intravascular como rsultado da ativação e fixação do complemento. Outras causas são doenças linfoproliferativas e sífilis terciárias.
- O padrão de anticorpos identificado no teste de Coombs define a doença em questão. Observe a seguir algum deles:

Anti-IgG	Anti-C3	Doença	Anticorpo
+	-	AHAI/penicilina e metildopa	IgG
+	+	AHAI/outras drogas	IgG
-	+	Doença da crioaglutinina	IgM
-	+	Hemoglobinúria paroxística fria	IgG

- **Esfregaço do sangue periférico:**
  AHAI IgG: microesferócitos e policromatofilia
  AHAI IgM: aglutinação espontânea, pobre em microesferócitos

Tratamento:
- Faz-se necessário quando a anemia secundária à hemólise é intensa.

AHAI POR IGG
- **GLICOCORTICOIDES:** compõem a primeira linha de tratamento. Cerca de 25% dos pacientes apresenta remissão completa. Droga: prednisona 1-1,5mg/kg/dia, com resposta evidente dentro de 3-4 semanas. Embora não haja uma duração de tratamento bem estabelecida, costuma-se manter até a hemoglobina normalizar e depois desmamar lentamente.
- Se refratariedade: **ESPLENECTOMIA OU RITUXIMABE.** Atualmente, algumas referências têm indicado a esplenectomia como tratamento preferencial para adultos e rituximabe para crianças.
- **TRANSFUSÃO:** na emergência, pacientes com anemia grave e descompensada podem necessitar. Como geralmente o autoanticorpo é uma "pan-aglutinina", reage com praticamente todos os doadores e não é provável que se encontre um doador plenamente compatível. Assim, não se deve deixar de realizar transfusões apenas por conta de uma "reação cruzada" definida como incompatível. A transfusão pode ser feita lentamente, não ultrapassando 1ml/kg/hora, com atenção para sintomas de reação transfusional imediata.

AHAI POR IGM
- Repor **FOLATO** para evitar depleção dos estoques nos processos crônicos. Na doença da crioaglutinina (por anticorpos frios), os imunossupressores estão indicados e hoje o rituximabe aparece como grande droga, com resposta em até 60% dos casos. **NÃO HÁ RESPOSTA A GLICOCORTICOIDES OU ESPLENECTOMIA**. O paciente deve evitar exposição ao frio.

Hemoglobinúria Paroxística Fria (AC de Donath-Landsteiner)

Essa condição, rara, é causada por IgG's que se ligam em temperaturas baixas (anticorpos de Donath-Landsteiner). **Ocorre geralmente** após infecções virais em crianças, porém também pode ser encontrada em pacientes com doenças linfoproliferativas ou sífilis terciária. O **quadro** é de hemoglobinúria (devido à hemólise intravascular), iniciada minutos a horas após a exposição ao frio. Dor muscular e febre com calafrios podem ocorrer. O **tratamento** da doença aguda é de suporte na grande maioria dos casos (evitar frio). Pacientes com doença mais grave podem ser tratados com prednisona (1mg/kg/dia). Aqueles com doença crônica podem ser tratados da mesma forma, sendo necessária a adição de rituximabe ou imunossupressores em alguns casos.

Anemias Hemolíticas Imunes Induzidas por Drogas

Existem 3 mecanismos distintos: **(1) Por adsorção:** a droga se ligando à membrana da hemácia e funcionando como alvo dos anticorpos (ex: penicilina). **(2) Por formação de autoanticorpos:** induzidos pela droga ao modificar a membrana da hemácia (ex: alfametildopa, procainamida). **(3) Por neoantígeno:** formado pela interação entre droga e membrana da hemácia (ex: quinidina). Veja abaixo os diversos fármarcos que podem estar associados à anemia hemolítica imunomediada.

Acetaminofeno	Metotrexato
Alfametildopa	Ácido Nalidixico
Anfotericina B	Omeprazol
Carboplatina	Penicilina
Cefalosporina	Probenecida
Clorpromazina	Procainamida
Clorpropamida	Quinidina
Cisplatina	Ranitidina
Diclofenaco	Ribavirina
Eritromicina	Rifampicina
5-Flouracil	Estreptomicina
Hidralazina	Sulfonamidas
Hidroclorotiazida	Tetraciclinas
Ibuprofeno	Tiazídicos
Insulina	Levodopa

ANEMIAS HEMOLÍTICAS ALOIMUNES

Doença Hemolítica do RN

A doença hemolítica do recém-nascido resulta da passagem placentária de eritrócitos fetais para a circulação materna, portadores de antígenos de superfície diferentes dos maternos. Achamos que esse tema dificilmente cairá numa prova para R3 de especialidade clínica, mas sabe-se lá o que se passa na cabeça das bancas de prova...

Incompatibilidade Rh (D): corresponde a 94% dos casos de DHRN. Ocorre em mães Rh negativas com filhos Rh positivos. Após a exposição inicial às hemácias fetais, o sistema imune materno produz anticorpos do tipo IgM, que devido ao seu elevado peso molecular não atravessam a placenta. Quando ocorre uma segunda exposição a esse antígeno (o que pode ocorrer em uma segunda gestação), é desencadeada uma produção rápida e maciça de anticorpos do tipo IgG, de baixo peso molecular, que atravessam a barreira placentária e se ligam aos eritrócitos fetais, causando hemólise intensa.

Incompatibilidade ABO: está limitada às mães do grupo 0, cujos filhos são do tipo A ou B. Ao contrário das mães do tipo A ou B, em que os anticorpos naturais são do tipo IgM, não atravessando a barreira placentária, as do grupo 0 possuem anticorpos naturais predominantemente da classe IgG, que atravessam a barreira placentária podendo originar DHRN no primeiro filho.

Transfusão de Sangue Incompatível

A realização de repetidas transfusões estimula que o receptor desenvolva anticorpos contra diversos antígenos presentes na superfície das células sanguíneas, aumentando o risco de reação transfusional hemolítica nas transfusões subsequentes. *Alo = indivíduo diferente, da mesma espécie.*

A reação hemolítica aloimune pode ser aguda, na incompatibilidade ABO, o que geralmente ocorre devido à troca das bolsas de CH. Nesta situação, não é necessária a aloimunização prévia, pois os anticorpos anti-A e anti-B são naturais. Logo no início da transfusão o paciente apresenta febre, taquicardia, e taquidispneia, podendo evoluir para choque e insuficiência renal aguda devido à hemólise intravascular intensa. A conduta, além de suspender imediatamente a transfusão e retestar o sangue do paciente e da bolsa, inclui hidratação vigorosa para prevenção de dano renal.

A reação hemolítica aloimune tardia deve-se à incompatibilidade Rh ou de outros antígenos (Kell, Duffy, Kidd, etc.). Nesses casos, é necessário que o paciente tenha sido exposto aos antígenos "estranhos" através de transfusão prévia, já que esses anticorpos só são produzidos após contato com o antígeno. Esses pacientes desenvolvem anemia hemolítica geralmente (mas não somente) extravascular com febre baixa, icterícia e reticulocitose dias após a transfusão.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Hiperesplenismo

As células sanguíneas chegam ao baço através das arteríolas aferentes, passando pelos nódulos linfáticos (polpa branca) e, a seguir, pelos cordões de Billroth (polpa vermelha), local onde o fluxo se torna lentificado, levando a maior contato entre as células do sangue e os macrófagos esplênicos. Para retornar à circulação, é necessário que a hemácia passe por fendas muito estreitas na parede dos sinusoides.

Por isso, é essencial que apresente o formato bicôncavo e muita plasticidade, para se deformar e atravessar estas frestas. Considera-se que todas as funções do baço podem estar aumentadas na presença de esplenomegalia. Sendo assim, a presença de esplenomegalia pode levar a sequestro aumentado das células e consequente aumento da lise pelos macrófagos esplênicos, gerando graus variáveis de anemia, leucopenia e plaquetopenia.

O grau de sequestro esplênico está mais correlacionado com o tamanho do baço do que com o aumento da pressão portal. O hiperesplenismo é caracterizado pela tríade:

1. Esplenomegalia;
2. Anemia e/ou leucopenia e/ou plaquetopenia, com hiperplasia dos precursores medulares do tipo celular deficiente;
3. Correção da citopenia com a retirada do baço.

Obs.: esplenectomia só é indicada em casos muito sintomáticos.

Anemia Microangiopática

A hemólise, neste caso, ocorre dentro dos pequenos vasos, que ao serem lesados, expõem o colágeno subendotelial (extremamente trombogênico), resultando em agregação, ativação e formação de trombo plaquetário, com rede de fibrina. A hemácia, ao passar pelo lúmen de pequenos vasos parcialmente obstruídos por trombo plaquetário, acaba sendo lacerada, destruída.

Entendeu o porquê da plaquetopenia? Por consumo!

Principais causas:

1. Síndrome Hemolítico-Urêmica (SHU) – pistas: microangiopatia + uremia, comum em crianças, gastroenterite por *E. coli* prévia;
2. Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) – pistas: cinco critérios (microangiopatia + trombocitopenia + quadro renal + quadro neurológico + febre);
3. Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) – pistas: contexto de sepse ou SIRS + distúrbio de coagulação (TAP e PTT alargados, fibrinogênio diminuído, d-dímero aumentado);
4. Eclâmpsia/síndrome HELLP;
5. Hipertensão arterial maligna;
6. Carcinomatose disseminada;
7. Síndrome PTT/SHU- *like* (drogas: gencitabina, mitomicina, tacrolimus, ticlopidina, clopidogrel);
8. Rejeição a transplante renal.

Anemia Hemolítica Traumática Macrovascular

Principal causa: próteses valvares, por gerarem fluxo turbilhonar capaz de lesar, por *stress* mecânico, os eritrócitos. As mais associadas são as próteses aórticas, principalmente se houver fenda paravalvar.

Anemia Hemolítica por Outros Agentes Externos

Nesse grupo, merece destaque a malária, causa de anemia hemolítica frequentemente grave – na infecção por *P. falciparum* pode haver até hemoglobinúria. A babesiose é outra infecção associada à hemólise.

O acidente crotálico também merece destaque como causa de anemia hemolítica.

Anemia na Doença Hepática

Muitas são as causas relacionadas à anemia no hepatopata e elas podem ser tanto hipoproliferativas como hiperproliferativas.

Em termos práticos: na hepatopatia de etiologia alcoólica, pensar em anemia pelo álcool ou por deficiência de folato. Nas duas pode haver macrocitose, sendo encontradas hemácias em alvo na anemia por álcool e achados de anemia megaloblástica na deficiência de ácido fólico (ver capítulo de anemias macrocíticas). Lembrar também que o etanol pode interferir no metabolismo mitocondrial da Heme, sendo umas das causas da anemia sideroblástica adquirida por drogas (esta geralmente microcítica).

No paciente com hipertensão portal, pensar em duas possibilidades:

- Hemorragia digestiva por varizes de esôfago levando à anemia ferropriva – normo-normo ou hipo/micro, com reticulócitos diminuídos (fase crônica) ou ligeiramente elevados (devido à resposta da medula óssea ao sangramento agudo);
- Hiperesplenismo, devido à esplenomegalia congestiva, levando à diminuição da sobrevida das hemácias (neste caso, pode haver pancitopenia).

Estágios avançados de doença hepática são relacionados a anormalidades das lipoproteínas plasmáticas que causam alterações na camada lipídica das membranas dos eritrócitos, fazendo com que hemácias previamente normocíticas e normocrômicas se transformem em macrócitos, células em alvo, equinócitos e nos estados mais severos, acantócitos. Existe diminuição da sobrevida da hemácia.

No hepatopata com alteração de coagulação, também pensar em anemia por deficiência de ferro secundária a hemorragias.

A doença de Wilson é associada à anemia hemolítica por lesão à membrana da hemácia induzida pelo cobre.

Hepatites virais podem se correlacionar com aplasia pura de células vermelhas.

Síndrome de Zieve se refere à anemia hemolítica + icterícia + hiperlipidemia associada ao alcoolismo (esteato-hepatite e cirrose alcoólica). Esta condição é autolimitada após suspensão do etanol.

4. ANEMIAS MACROCÍTICAS

Anemia macrocítica, por definição, nada mais é do que uma anemia em que o VCM encontra-se elevado (> 100). Sabemos que VCM aumentado imediatamente nos leva a pensar em células grandes, plurissegmentadas, megalobastose... E também pensamos logo em deficiência de folato e B12. Isso, em parte, está correto. Mas saiba que anemia macrocítica e megaloblastose não são sinônimos! Vamos esclarecer...

CAUSAS DE AUMENTO DE VCM

- Reticulocitose
- Erro laboratorial
- Alcoolismo
- Doença hepática: por aumento da deposição de lipídios na membrana dos eritrócitos
- Anemia aplásica
- Mielodisplasia
- Hipotireoidismo (idiopática com por anemia perniciosa associada)
- Hiperlipidemia (incorporação dos lipídios na membrana do eritrócito)
- Imatinibe e Sunitinibe
- **DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 OU ÁCIDO FÓLICO → PARTICIPAM DA FABRICAÇÃO DE DNA/MATERIAL GENÉTICO!**

São duas possíveis causas: deficiência de vitamina B12 ou de ácido fólico. Lembra que eu falei pra vocês que para as hemácias serem fabricadas eu precisava dos combustíveis! Um dos combustíveis era a EPO e os outros eram nutricionais: o ferro, que já discutimos, vitamina B12 e ácido fólico! A anemia megaloblástica pode ser causada ou por deficiência de ácido fólico ou de vitamina B12! Agora vamos entender o porquê de eu ter te falado lá no primeiro tempo que a anemia megaloblástica é macrocítica! Tanto a vitamina B12 como o ácido folico participam da síntese do material genético. Vou te explicar agora como e a participação desses elementos no núcleo da célula para a fabricação desse material genético.

Outras Causas de Anemia Megaloblástica

Drogas que interferem na síntese do DNA

Antagonistas das pirimidinas
5-fluoracil
Antagonistas das purinas
Azatioprina
6-mercaptopurina
Outras drogas
Zidovudina
Procarbazina
Aciclovir
Hidroxiureia

Anemia megaloblástica refratária
Síndrome de Di Guglielmo (eritroleucemia)
Anemia diseritropoiética congênita

FOLATO INATIVO → FOLATO ATIVO = NECESSITA DE B12 PARA OCORRER!

Quem, de verdade, vai até o núcleo da célula para a fabricação do material genético é o ácido fólico. Esse folato (mesma coisa que ácido fólico) que ingerimos na dieta é inicialmente inativo! A vitamina B12 é um cofator necessário para essa ativação. Se eu não tiver vitamina B12, não consigo ativar ácido fólico... Então fica o conceito: faltou um ou faltou o outro, eu vou ter uma diminuição na síntese de produção de DNA, seja o ácido fólico (elemento que participa diretamente da fabricação) ou B12 (que participa de modo indireto, através da ativação do ácido fólico)!

HOMOCISTEÍNA → METIONINA = NECESSITA DE B12 E FOLATO PARA OCORRER!

Vou te mostrar um detalhe agora que você pensa que é besteira, mas cai em prova. Aquela reação que ativa o ácido fólico e precisa da vitamina B12 para acontecer, também faz mais uma coisa: ela pega uma substância chamada homocisteína e transforma em metionina. Isso não é bobagem! Se faltar B12 ou acido fólico, essa reação não acontece! Então, a carência de uma dessas duas substâncias faz com que a pessoa comece a acumular homocisteína. Vou te provar daqui a pouco que isso é um conhecimento importante! Ocorre acúmulo de homocisteína!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Laboratório

Voltando para o entendimento da consequência da redução da síntese de DNA... Qual vai ser a repercussão da diminuição da síntese de material genético para os nosso pacientes? Olha só... Essa fabricação de material genético é um passo fundamental para a gente fabricar QUALQUER tipo de célula. A pessoa que tem deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico vai ter redução no ritmo de multiplicação celular em todo o corpo dela. Não vai conseguir dividir uma célula mãe em duas células filhas! Não tem material genético! É claro que essa redução do ritmo de replicação vai ser mais percebido em locais do nosso corpo onde o turn-over vai ser mais intenso, como o trato hematológico, onde nós renovamos células aos milhões diariamente! Isso é mais sentido no trato hematológico! É claro que não somente nele... No trato digestivo, por exemplo, a gente renova a nossa mucosa intestinal diariamente... Mas como o bloco é de hemato, vamos frisar na repercussão hematológica!

MACRO-OVALÓCITOS + NEUTRÓFILOS HIPER/PLURI/POLISSEGMENTADOS (PATOGNOMÔNICO)

Diante da falta de material genético, imagine um precursor das hemácias pensando em se dividir... Ele não consegue porque não teve síntese suficiente de material genético! A hemácia que fica é grande: macroovalócito. Não consegue se dividir! Isso é mais marcante na linhagem das hemácias, mas não se restringe a linhagem delas... Imagina agora o precursor do neutrófilo, na medula óssea, pensando em se dividir... É a mesma coisa! Ele vai fazer o citoplasma crescer e vai tentar multiplicar o DNA, mas não vai conseguir, porque não tem síntese de DNA suficiente para isso! O resultado é um neutrófilo com vários pedaços de núcleo, que são os neutrófilos pluri ou hiperssegmentados! Isso reflete a célula que tentou se diferenciar, mas não conseguiu porque não tinha síntese suficiente de material genético! Na prova, isso vai ser patognomônico de anemia megaloblástica! Na prática não é, mas para a nossa prova, se encontrou esse achado, acabou a questão, é anemia megaloblástica! Um neutrófilo hiperssegmentado é aquele que possui 5 ou mais segmentos de núcleos!

ERITROPOISE INEFICAZ = ANEMIA MACROCÍTICA SEM RETICULOCITOSE + ↑MARCADORES DE HEMÓLISE (BI, LDH)

Beleza, deu pra entender, mas um questionamento fica no ar... Até agora a hemácia está grande, o neutrófilo hiperssegmentado... E a anemia? A explicação é a seguinte: assim como lá no baço nós tínhamos o macrófago que regulamentava a hemácia, nós temos na medula óssea o macrófago que regulamenta os PRECURSORES das hemácias... Aí você imagina o precursor grandão lá na medula porque ele não acabou de fazer a divisão... O macrófago vai perceber que vai ter algo errado e vai destruir esse precursor estranho, muito grande! E isso que tá acontecendo eu posso chamar de hemólise? NÃO! Hemólise é matar hemácia pronta na periferia antes do tempo! Parece hemólise, mas não é, porque estou matando o precursor e isso tem um nome: ERITROPOIESE INEFICAZ! E essa é a justificativa para a pessoa ter a anemia, porque vai acontecer uma menor fabricação dessas hemácias. Fica um número menor de hemácias circulando... E é obvio que as hemácias que sobreviverem, que conseguirem passar pelos estágios de evolução sem ser destruídas pelos macrófagos, vão ser muito grandes... Por isso, é uma anemia macrocítica, sem reticulocitose (estou tendo dificuldade de fabricar os precursores...), e um VCM muito alto, acima de 110-115! E como morre o precursor da hemácia e ele já tinha hemoglobina, eu vou gerar a partir da protoporfirina a bilirrubina indireta, como se fosse hemólise! Podemos quantificar isso no laboratório, encontrando nesses pacientes os marcadores de hemólise: aumento de bilirrubina indireta e LDH. Mas não é hemólise!

PARECE, MAS NÃO É HEMÓLISE!

HÁ POSSIBILIDADE DE PANCITOPENIA!

E só um detalhe... Como todo o trato hematológico sofre com essa redução do DNA, esses pacientes podem apresentar uma pancitopenia (anemia com leucopenia e plaquetopenia)! É claro que o que mais marca aqui é o prejuízo das hemácias, mas todo mundo sofre!

METABOLISMO DO ÁCIDO FÓLICO:

Lembre que a anemia megaloblástica é uma anemia CARENCIAL que ocorre por deficiência de ácido fólico ou vitamina B12. Para entender melhor a doença, temos que conhecer o metabolismo dessas substâncias. Vamos começar pelo ácido fólico, que é mais tranquilo.

ORIGEM: "FOLHAS"

Quais os tipos de alimentos que contém ácido fólico? As folhas! Os alimentos de origem vegetal!

ABSORÇÃO: DELGADO PROXIMAL (DUODENO E INÍCIO DO JEJUNO)

De acordo com a nossa necessidade, nós vamos absorver o ácido fólico na porção proximal do delgado (duodeno inteiro e um pedaço do jejuno), o mesmo local da absorção do ferro.

DEPENDE DA VITAMINA B12 PARA SER ATIVADO!

O resto é repeteco de conhecimento, a gente já sabe... Eu absorvo o ácido fólico na forma inativa. Para se tornar ativo, preciso da vitamina B12. E no meio dessa reação, também tenho o consumo de homocisteína, que se transforma em metionina.

CAUSAS DE DEFICIÊNCIA:

MÁ NUTRIÇÃO → **ALCOOLISMO**

A deficiência de ácido fólico pode decorrer da deficiência nutricional propriamente dita, em que o paciente ingere pouco ácido fólico. Várias situações podem causar isso, mas a mais marcante é o alcoolismo. O paciente deixa de ingerir as calorias necessárias do alimento porque já se satisfez com as do álcool... Deixa de comer e passa a ter as deficiências nutricionais, inclusive a de ácido fólico!

AUMENTO DA NECESSIDADE → **GESTAÇÃO, HEMÓLISE CRÔNICA**

Outra possível causa são em situações de aumento da necessidade, como o que ocorre na gravidez e na hemólise crônica. Isso é tão verdade que precisamos repor o folato na gravidez e também nas anemias hemolíticas, como a falciforme. Com muita hemólise, muitas hemácias terão que ser fabricadas e isso consome o ácido fólico! Se o paciente com anemia falciforme não repor, vai ter carência! Faz parte da prescrição!

DIMINUIÇÃO DA ABSORÇÃO → **DOENÇA CELÍACA, FENITOÍNA**

Situações de redução da absorção deste nutriente também podem causar a deficiência, como o que pode acontecer na doença celíaca (que também atrapalha a absorção de ferro) e usuários de fenitoína, droga que atrapalha diretamente a absorção do folato.

DIMINUIÇÃO DA REGENERAÇÃO → **MTX**

E para finalizar, temos que saber que depois que o ácido fólico exerce a sua função no núcleo das células através da síntese do material genético, ele consegue ser reutilizado! Consegue ser renovado, reciclado! O problema é que algumas drogas atrapalham esse mecanismo, como o MTX. Quem faz uso crônico de MTX vai fazer deficiência de ácido fólico! Na AR, por exemplo, ninguém espera a pessoa fazer anemia... Eu já prescrevo junto com o MTX o ácido fólico! Essas são as principais causas!

METABOLISMO DA VITAMINA B12 (COBALAMINA):

ORIGEM: "BICHOS"

Diferente do folato que vinha das folhas, a vitamina B12 vem dos bichos, dos alimentos de origem animal (leite, queijo, iogurte, etc).

INGERIDA LIGADA A PROTEÍNA DO ALIMENTO!

Você ingere a vitamina B12 ligada a uma proteína do próprio alimento! Esse complexo (B12-proteína do alimento) passa pelo esôfago e chega junto ao estômago.

ESTÔMAGO (CÉLULAS PARIETAIS):

→ ACIDEZ: LIBERA B12 E LIGA AO LIGANTE R (FABRICADO NA SALIVA) + PRODUÇÃO DE FATOR INTRÍNSECO

A acidez do estômago promove a separação da B12 com a proteína do alimento. Só que a B12 fica por poucos segundos sozinha... Rapidamente o ligante R, que é produzido na saliva, se liga a ela. Além disso, as células gástricas também produzem o fator intrínseco, que vai ser fundamental para a absorção da vitamina B12, como veremos adiante.

DUODENO (ENZIMAS PANCREÁTICAS):

→ DESFAZ A LIGAÇÃO B12/LIGANTE R

Ao chegar no duodeno, o complexo B12-ligante R dá de cara com as secreções pancreáticas. As enzimas presentes nessa secreção rapidamente desfazem essa ligação! Só que, novamente, a B12 fica por poucos segundo sozinha...

→ LIGA B12/FATOR INTRÍNSECO

Rapidamente vai se ligar ao fator intrínseco, produzido pelo estômago. Veja bem! O fator intrínseco é produzido pelo estômago, mas só vai se ligar à vitamina B12 no duodeno!

ÍLEO DISTAL:

→ ABSORVE B12/FATOR INTRÍNSECO

A ligação entra fator intrínseco e B12 é fundamental para a absorção dela. Esse complexo vai caminhar por quase todo o delgado, onde vai sofrer a absorção no íleo terminal! E olha esse fato curioso... O enterócito presente nessa região não reconhece a vitamina B12! Só reconhece o fator intrínseco! Só que como eles estão acoplados, a B12 vai de brinde... Guarde essa informação!

- **SE FERROPRIVA OU TALASSEMIA ASSOCIADA:** VCM PODE ESTAR NORMAL!
- PODE HAVER **ANISOCITOSE!**
- **VITAMINA C REDUZ A ABSORÇÃO!**
- **ALTAS TEMPERATURAS DURANTE O COZIMENTO NÃO INTERFEREM NA ABSORÇÃO** (diferente do ácido fólico).
- **LEVA EM TORNO DE 3-4 ANOS PARA O ESTOQUE SE DEPLETAR DEPOIS DA PARADA DE INGESTÃO OU ABSORÇÃO!**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CAUSAS:

PACIENTES VEGETARIANOS → TEM QUE FAZER REPOSIÇÃO DE VITAMINA B12

Se a B12 é adquirida através da carne, quem for vegetariano vai ter deficiência! Vegetarianos têm que fazer reposição de B12!

ANEMIA PERNICIOSA → ANTICORPOS ANTI-CÉLULA PARIETAL E ANTI-FATOR INTRÍNSECO

Doença autoimune que é a principal causa de deficiência de B12 no mundo!

A causa mais comum de deficiência de B12 é a anemia perniciosa. Trata-se de doença autoimune, relacionada à produção de anticorpos contra células parietais gástricas ou fator intrínseco, causando atrofia gástrica imunomediada. É mais comum em idosos e associada à presença de outras patologias de origem imunológica como: Graves, Hashimoto, vitiligo. As manifestações clínicas são as da deficiência de cobalamina (mais à frente). Os autoanticorpos podem ser detectados no soro: anticélula parietal em 90% casos e antifator intrínseco em 60% casos. Endoscopia digestiva alta pode revelar presença de atrofia da mucosa gástrica e o teste de Schilling (pouco usado na prática, mas ainda presente nas provas!) se torna positivo com a administração de vitamina B12 em conjunto com fator intrínseco, sendo detectada na urina. Existe associação com evolução para câncer gástrico.

GASTRECTOMIAS → PERDEM A SÍNTESE DE FATOR INTRÍNSECO

Indivíduos que fazem gastrectomia, independente do motivo, perdem a acidez estomacal e a síntese de fator intrínseco!

PANCREATITE CRÔNICA → NÃO LIBERAÇÃO DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

Vimos que as enzimas pancreátias são importantes na separação da B12 com o ligante R, etapa importante do metabolismo da B12!

DOENÇA ILEAL → CROHN, TUBERCULOSE ILEAL, LINFOMA DO ÍLEO

O complexo fator intrínseco-B12 é absorvido no íleo terminal... Qualquer doença ileal grave pode comprometer essa absorção!

DIPHYLOBOTHRIUM LATUM → VERME DO PEIXE – RARO NO HUMANO

Verme do peixe que consome B12... É aquele indivíduo que come peixe cru infectado com a taenia. Raro, detalhe, mas cai em prova.

CLÍNICA:

MANIFESTAÇÕES DA SÍNDROME ANÊMICA: PALIDEZ, ANGINA (casos mais graves), **CEFALEIA, CANSAÇO, ASTENIA**.

A gente já sabe quais são... O paciente fica hipocorado, tem palidez, astenia, cansaço, angina, cefaleia...

MANIFESTAÇÕES DA CARÊNCIA NUTRICIONAL: GLOSSITE, QUEILITE, DIARREIA

Já sei que qualquer carência nutricional pode fazer glossite e queilite angular. Já sabemos disso. Mas vou colocar uma a mais aqui: lembra que essa redução da síntese de material genético vai ser sentida nos locais onde mais temos turn-over celular? Lembra que eu falei que os sistemas que mais sofrem com isso são o hematológico e o digestivo? Poisé... É comum que o paciente com anemia megaloblástica tenha diarreia, porque tem dificuldade na renovação do trato digestivo!

É CARÊNCIA DE B12 OU FOLATO?

É aqui que entram as questões de prova de residência!

↓B12: DOENÇA AUTOIMUNE ASSOCIADA (COMO ANEMIA PERNICIOSA) E SÍNDROME NEUROLÓGICA (↑ÁCIDO METILMALÔNICO)

Quando a carência é de vitamina B12, o doente pode ter outras manifestações clínicas que vão direcionar o nosso pensamento para a carência específica de vitamina B12! Primeira dica: se a pessoa tem uma anemia megaloblástica com uma doença autoimune associada, o mais provável é que essa anemia seja também por causa de uma doença autoimune, como a anemia perniciosa, que promove carência de B12! Mas o mais importante para a prova de vocês é saber que a deficiência de B12 também pode gerar quadro neurológico! E de onde vem essa doença neurológica? Vou te dizer uma coisa que é importante... A vitamina B12, além de participar da ativação do folato, da conversão da homocisteína em metionina, ela também promove a conversão do ácido metilmalônico em succinilcoenzima-A! Bernardo, que porcaria é essa? Quando a pessoa tem carência de B12, essa reação deixa de acontecer! E o problema é que o ácido metilmalônico é prejudicial ao neurônio, porque dificulta a síntese e a preservação da bainha de mielina! E isso pode ocorrer em QUALQUER lugar do corpo do paciente. Não existe uma síndrome neurológica ÚNICA para quem tem carência de B12! Pode ser qualquer coisa! Pode lesar neurônio motor, com a pessoa apresentando uma síndrome piramidal; neurônio sensitivo, com a pessoa tendo parestesias; neurônio do cordão posterior da medula, com perda de equilíbrio... Pode haver deficiência cognitiva... Guarde esse conceito! Quem tem carência de B12 pode ter qualquer manifestação neurológica! E isso não tem nada a ver com ácido fólico!

Manifestações Neurológicas

Essa característica é exaustivamente utilizada em provas para o diagnóstico diferencial das anemias megaloblásticas, pois só ocorre na deficiência de B12.

Podem estar presentes mesmo na ausência de anemia, principalmente em idosos.

O espectro é amplo, podendo se apresentar com neuropatia periférica, alteração da marcha, perda de memória e outros *deficit* cognitivos, sintomas psiquiátricos e demência (uma das causas de demência reversível).

A "síndrome dos sistemas combinados" ou "degeneração combinada da medula" corresponde ao acometimento do cordão posterior da medula + feixe piramidal lateral. O primeiro causaria desequilíbrio, perda da propriocepção, diminuição da sensibilidade vibratória (precoce), marcha atáxica e sinal de Romberg, enquanto o segundo fraqueza e espasticidade dos MMII, sinal de Babinski e hiper-reflexia.

LABORATÓRIO:

(1) ↑VCM (> 110) E **NEUTRÓFILOS PLURISEGMENTADOS** (PATOGNOMÔNICO)

A anemia é macrocítica, com o VCM geralmente maior que 110 e, na prova, se pintar o achado de neutrófilos plurissegmentados, isso é um achado patognomônico de anemia megaloblástica!

(2) ↓PLAQUETAS E LEUCÓCITOS (PANCITOPENIA LEVE)

A linhagem das hemácias é a que mais sofre, mas você também pode ter a diminuição de plaquetas, leucócitos... Há possibilidade de pancitopenia que, se acontecer, é leve.

(3) ↑LDH e BI (LEMBRA HEMÓLISE)

Parece, mas não é hemólise! A destruição é dos precursores dos eritrócitos, não é dos próprios eritrócitos na periferia!

Teste de Schilling

Teste clássico para o diagnóstico de anemia perniciosa, mas pouco prático e pouco disponível. Consiste em três etapas. Simplificadamente, na primeira etapa administra-se apenas cobalamina e na segunda (realizada apenas se a primeira resultar em excreção diminuída, o que indica deficiência de absorção), administra-se cobalamina ligada a fator intrínseco, o que normalizaria a absorção e excreção da vitamina no caso de anemia perniciosa. Se a absorção continuar prejudicada, indicaria a possibilidade de doença celíaca, insuficiência pancreática ou síndrome da alça cega. Daí seria realizada a terceira etapa, que corresponde à repetição do exame após o tratamento para confirmar essas possibilidades.

Atualmente, o diagnóstico de anemia perniciosa, pode ser feito com a dosagem de anticorpos antifator intrínseco e anticélulas parietais.

Para as provas de residência...

Será que dá pra diferenciar se a carência é de vitamina B12 ou folato só pelo laboratório? Sim!

É óbvio que a gente pode dosar a vitamina B12 e o ácido fólico, mas a prova de residência não vai te pedir isso... Outros marcadores são mostrados e você tem que saber diferenciar!

↑HOMOCISTEÍNA: AS DUAS CAUSAM.

↑ÁCIDO METILMALÔNICO: CARÊNCIA DE B12!

TRATAMENTO:

Reponha aquilo que o paciente tem deficiência!

DEFICIÊNCIA DE B12:

- **COBALAMINA 1000MCG/DIA IM** 7 dias.
- Em seguida, semanal por 4 semanas.
- Depois: mensal (para o **resto da vida** do paciente).

Como a principal causa no mundo é anemia perniciosa, não vai adiantar eu dar para essa pessoa a vitamina B12 por via oral! Não existe fator intrínseco! Posso dar uma tonelada de B12 e não vai haver absorção! A grande forma de reposição é parenteral! Essa é a principal informação... A estratégia de reposição varia, mas podemos fazer 1000mcg/dia IM nos primeiros 6 dias. Quando completa 7 dias, a gente passa a fazer uma dose semanal por 4 semanas. Completada as 4 semanas, a dose agora passa a ser mensal, para o resto da vida do paciente, já que não há cura.

1.000 mcg/dia por 1 semana;

1.000 mcg 2x/semana por 1 semana;

1.000 mcg 1x/semana por 4 semanas;

1.000 mcg 1x/mês por toda vida (anemia perniciosa ou alguma outra causa irreversível). Como 1-2% de uma dose oral seria absorvida por difusão passiva, uma alternativa para a dose de manutenção seria administrar doses maiores por via oral (2 mg de vitamina B12 cristalina/dia).

*No Brasil, a ampola mais encontrada e utilizada é de 5.000 mcg (2 ml).

Complicações: B12 parenteral pode levar à retenção de sódio e à hipopotassemia grave. Quando a medula óssea reassume a hematopoiese normoblástica pode haver diminuição de potássio e ferro séricos. Por isso, nos pacientes com níveis de potássio limítrofes ou baixos, a suplementação com potássio deve ser feita antes de iniciar o tratamento para se evitar arritmias cardíacas graves em decorrência de hipopotassemia. Um cuidado especial que deve ser tomado é que o folato, se administrado em altas doses, pode corrigir a anemia megaloblástica por deficiência de cobalamina. No entanto, isso se faz sem melhorar ou até mesmo agravando os sintomas neurológicos.

DEFICIÊNCIA DE ÁCIDO FÓLICO:

- **FOLATO 5MG/DIA VO.**

Basta uma reposição oral...

CUIDADOS

REPOSIÇÃO DE FOLATO OU B12 → HIPOCALEMIA → É IMPORTANTE ACOMPANHAR OS NÍVEIS DE POTÁSSIO!

Com a reposição de B12 e folato, haverá aumento da multiplicação celular por todo o corpo, principalmente das células do sistema hematológico e digestório, como já vimos, mas no corpo todo! Novas células são geradas em um ritmo alucinante! Qual o principal eletrólito do meio intracelular? O potássio! Eu vou precisar colocar o potássio da circulação dentro dessas novas células que estão surgindo com a minha reposição! Pode ocorrer hipocalemia. Logo, é preciso acompanhar os níveis de potássio pelo menos na primeira semana de reposição, onde essa multiplicação celular nova será mais acentuada. Esse é o primeiro cuidado que a gente tem que ter!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

REPOSIÇÃO DE FOLATO → PODE MASCARAR A DEFICIÊNCIA DE B12 → MELHORA ANEMIA, MAS NÃO MELHORA O QUADRO NEUROLÓGICO!

Se a carência for de vitamina B12, eu não posso errar a mão! Olha só o que eu vou te falar... A gente entendeu ao longo da aula que a B12 é importante para duas reações: uma de ativação do folato (importante para a parte hematológica) e outra de destruição do ácido metilmalônico (que se acumulado gera sintomas neurológicos). Agora, olha a maluquice... Se a pessoa tiver carência de vitamina B12 e eu errar a mão e dar ácido fólico para esse paciente, é possível que, por sobrecarga de ácido fólico, o ácido fólico seja ativado, mesmo sem a vitamina B12. E essa ativação do ácido fólico acaba resolvendo a anemia... Opa, beleza. Agora eu só vou dar ácido fólico. Não! Você vai resolver a anemia, mas não resolve o problema do acúmulo de ácido metilmalônico! E o quadro neurológico pode se tornar irreversível! Então, guarde: a reposição de ácido fólico em quem tem deficiência de vitamina B12 pode mascarar a deficiência de B12! A anemia melhora (mas o quadro neurológico se agrava e pode se tornar irreversível).

Avaliação da Resposta ao Tratamento

Hematopoiese megaloblástica retorna ao normal dentro de 12 horas e se resolve em 48 horas (metamielócitos gigantes podem persistir na medula por 14 dias).

Pico reticulocitário em cinco a oito dias, seguido por aumento das células vermelhas, hemoglobina e hematócrito.

Ao final da primeira semana, leucócitos e plaquetas também sobem, normalizando-se, no entanto apenas em dois meses.

Diminuição dos níveis de ácido metilmalônico e homocisteína: começam a cair em 48h e retornam ao normal em 5-10 dias.

Quadro neurológico da deficiência de B12 apresenta resposta mais lenta em 4-6 meses, podendo haver sequelas.

Outras Causas de Anemia Megaloblástica

Secundária a drogas: diminuição da dose ou suspensão.

Inibidores da di-hidrofolato redutase (metotrexato, pirimetamina, pentamidina, trimetroprim): podem ter seus efeitos colaterais reduzidos com a administração de ácido folínico profilaticamente – os pacientes em uso de sulfadiazina, por exemplo, devem receber 10-25 mg VO/dia.

Tratamento de suporte transfusional se o paciente apresentar anemia descompensada.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. LEUCEMIAS

LLC → MAIS FREQUENTE NO NOSSO MEIO!

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC) – 45% → IDOSO

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) – 30% → ADULTO

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC) – 15%

LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA) – 10% → INFÂNCIA

TRICOLEUCEMIA (CELS. PILOSAS) – 1%

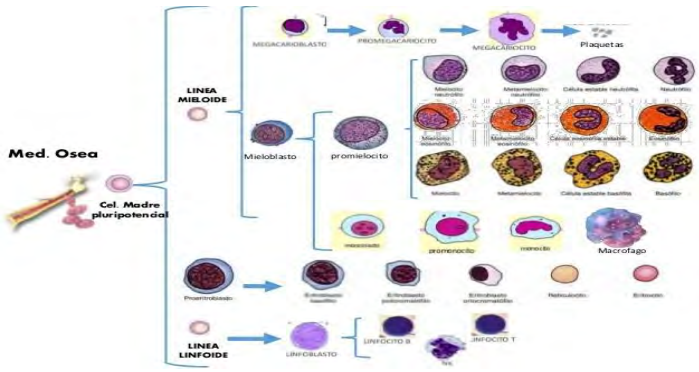
Todos sabemos que existem as leucemias da linhagem MIELÓIDE e as leucemias da linhagem LINFOIDE. Tem leucemia que é AGUDA e leucemia que é CRÔNICA. Quais são os tipos de leucemia? Temos a leucemia mieloide aguda (LMA) e a mieloide crônica (LMC), assim como a linfoide aguda (LLA) e a linfoide crônica (LLC). E tem um quinto tipo, que é a forma mais rara: tricoleucemia ou leucemia das células pilosas. É mais rara, representa 1% do total das leucemias. E se essa é a mais rara, qual é a mais frequente em nosso meio? LLC (45%). Além de ser a mais frequente, é mais típica de idosos!

INFÂNCIA → LLA! ADULTOS → LMA!

Importante que você entenda que às vezes caem pegadinhas na prova, principalmente nas questões de pediatria. Na infância, qual a leucemia mais comum? LLA! Corresponde a um total de 90% dos casos. E não é só a leucemia mais frequente da infância. É o câncer mais frequente da infância! Nos adultos, por sua vez, é mais comum que ocorra a LMA!

LEUCEMIAS AGUDAS

LEUCEMIA AGUDA = BLOQUEIO DE MATURAÇÃO → PANCITOPENIA!



Qual é o grande marco de qualquer leucemia aguda? Leucemia aguda é igual a BLOQUEIO DE MATURAÇÃO! Se eu tiver um bloqueio na linhagem linfoide, vamos ter LLA. Se ocorrer na linhagem mieloide, vamos ter LMA! Ocorre o acúmulo de linfo ou mieloblastos na medula óssea! Surgem clones neoplásicos de blastos. E blastos não servem para nada! Só servem para atrapalhar e ocupar espaço! A MO produz células, mas agora essa produção está toda ocupada por esses blastos! E aí começa a acontecer o clássico: anemia, plaquetopenia, leucopenia... Surge uma pancitopenia! Independente de ser LMA ou LLA, surge pancitopenia.

Gênese: MUTAÇÃO GENÉTICA → ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS (DELEÇÕES, TRANSLOCAÇÕES, GANHO CROMOSSOMIAL) → EXPRESSÃO DE PROTO-ONCOGENES → BLOQUEIO DE MATURAÇÃO.

E qual a gênese de toda essa proliferação de blastos? MUTAÇÃO GÊNICA! Essa mutação genética determina uma alteração no cromossomo, no cariótipo. Posso ter uma deleção cromossomial, uma translocação entre o cromossomo 9 e 12, um ganho cromossomial... Dependendo da mutação, você pode expressar proto-oncogenes que promovem um bloqueio de maturação celular, dando início à leucemia.

Fatores de Risco

RADIAÇÃO, QUIMIOTERAPIA

Você trata um câncer e acaba ganhando de brinde um outro hematológico...

HTLV1

É o vírus linfotrópico de células T humanas. Sua presença pode induzir mutação...

SÍNDROME DE DOWN → HEMOGRAMA ANUAL!

A pessoa já nasce com uma mutação genética, que é a trissomia do 21. É necessário hemograma anual nesses pacientes!

(*) SÍNDROME DE DOWN + < 3 ANOS = LEUCEMIA MAIS FREQUENTE É A LMA (M7).

(*) SÍNDROME DE DOWN + > 3 ANOS = LEUCEMIA MAIS FREQUENTE É A LLA.

Fisiopatologia

NASCE NA MO VERMELHA (MUTAÇÃO GÊNICA + PROLIFERAÇÃO DO CLONE LEUCÊMICO) → INFILTRAÇÃO DA MEDULA (PANCITOPENIA) → "LEUCEMIZAÇÃO" (LEUCOCITOSE POR BLASTOS) → INFILTRAÇÃO TECIDUAL (HEPATOESPLENOMEGALIA, ADENOMEGALIA, MANCHAS PELO CORPO)

A leucemia nasce na medula óssea vermelha e depois de certo tempo os blastos que estão sendo produzidos caem na corrente sanguínea, circulam, circulam, circulam e começam a infiltrar órgãos e tecidos! Assim começa a clínica da leucemia! Por que, por exemplo, surgem manchas pelo corpo? Porque tem blasto infiltrado! Por que pode haver hepatoesplenomegalia? Porque tem blasto infiltrado! Tem blasto infiltrado em todo lugar... Testículo, SNC, gânglios (adenomegalia).

A PRINCIPAL CAUSA DE ÓBITO É A INFECÇÃO!

Tô te falando que o paciente tem pancitopenia... Deixa eu te tirar uma dúvida: a principal causa de óbito nesses pacientes é um estado neutropênico! Ele fica sem defesa... Morre de infecção!

A LEUCOCITOSE É POR BLASTOS!

Só que aí você que está acostumado em ambulatório já sabe que no hemograma aparece uma hiperleucocitose... Peraí! É leucopenia ou leucocitose? É LEUCOPENIA! Estado neutropênico gravíssimo! Aparece no hemograma a leucocitose por causa do aparelho que conta o sangue! É o COUNTER, um contador automático. Mas ele é um aparelho, uma máquina, ele é burro... Ele conta um blasto como se fosse um leucócito! É o que a gente chama de leucocitose por blastos!

OCORRE AUMENTO DA VISCOSIDADE SANGUÍNEA → SÍNDROME DE LEUCOSTASE = CEFALEIA, SONOLÊNCIA, TORPOR, PRIAPISMO

Além disso, quando temos mais de 100.000 blastos circulando, é comum que acabe ocorrendo o aumento da viscosidade sanguínea. O sangue fica com célula demais! E esse sangue viscoso gera clínica, visto que o indivíduo tem dificuldade na troca respiratória, apresentando hipoxemia, dispneia... E como a oxigenação não ocorre direito, também ocorre: cefaleia, sonolência, torpor... Até priapismo pode ocorrer por causa disso. Estes sinais formam a SÍNDROME DE LEUCOSTASE (ou hiperviscosidade).

É TOTALMENTE DIFERENTE DE LINFOMA!

Daqui a pouco a gente vai falar de linfoma, mas já te adiantando... Onde ele nasce? É na MO vermelha? Não! Linfoma nasce no linfonodo! É uma neoplasia hematológica? É... Mas é diferente! Ah, Humberto, raramente esse linfoma pode enviar células para a corrente sanguínea... Pode... Só que essa situação, que é infrequente, é o linfoma leucemizado. Exceção! Entenda que leucemia é uma coisa e linfoma é outra!

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Introdução

2ª MAIS COMUM E A MAIS INCIDENTE EM ADULTOS

É a segunda leucemia mais comum (em primeiro lugar vem a LLC) e a mais incidente em adultos!

PODE SER PRIMÁRIA OU SECUNDÁRIA (pior prognóstico)

- ✓ QT usada no tratamento de outra neoplasia (principalmente agentes alquilantes e inibidores da topoisomerase II, como ciclofosfamida, platinas e etoposídeo).
- ✓ Cloranfenicol, fenilbutazona, cloroquina, benzeno, radiação ionizante
- ✓ Outras doenças hematológicas: mielodisplasia, leucemia crônica, HPN e outras (anemia de fanconi, síndrome de Down)

Subtipos (FAB)

SUBTIPOS DA PONTA (M0, M1, M6, M7) → PÉSSIMO PROGNÓSTICO (raros, difícil cair em prova)

SUBTIPOS DO MEIO (M2, M3, M4, M5) → MELHOR PROGNÓSTICO

A FAB dividiu a LMA em subtipos! De M0 até M7! 'M' é de mieloblasto! Cai em prova! Eles te perguntam qual o subtipo mais comum, qual responde mal ao tratamento é tem pior prognóstico... Qual o subtipo que mais sangra, que mais causa hiperplasia gengival... Primeiro macete: os subtipos da ponta (M0, M1, M6 e M7) são raros e têm péssimo prognóstico! Os subtipos do meio (M2, M3, M4 e M5) têm melhor prognóstico, porque a resposta à QT é melhor!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

M0: LMA INDIFERENCIADA (péssimo prognóstico)

Leucemia é o que mesmo? Bloqueio de maturação! Se esse bloqueio ocorrer bem perto da Stem Cell, não vai dar tempo de se diferenciar em nada! É a M0! LMA indiferenciada! É o cão chupando manga! Prognóstico horrível! É raro e o prognóstico é ruim! Só isso que tem que saber...

M1: LMA COM DIFERENCIAÇÃO MÍNIMA (péssimo prognóstico)

O bloqueio ocorreu um pouquinho depois... Eu chamo de LMA com diferenciação mínima.

M2: LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA → + COMUM/CLOROMA | MIELOBLASTOMA | SARCOMA GRANULOCÍTICO (melhor prognóstico) | Relação com **MONOSSOMIA DO 7, TRISSOMIA DO 8, REARRANJO DO MML, INV(16), TRISSOMIA DO 4 E, PRINCIPALENTE, T(8:21)**

O bloqueio de maturação surgiu bem no nível do mieloblasto! É o subtipo mais frequente de todos! E não se sabe o porquê, mas os mieloblastos gostam de se reunir... Aqui, surge o cloroma, ou sarcoma granulocítico, ou tumor de blastos. São blastos reunidos que destroem o órgão, acabam com a arquitetura dele...

M3: LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA → CIVD (melhor prognóstico) | **RELAÇÃO C/ t(15:17)**

Se o bloqueio ocorrer ao nível do promielócito, aparece um subtipo que aparece muito em prova, assim como M2! E por que eles gostam tanto de cobrar em prova? Porque o promielócito tem uma característica ímpar! Ele libera substâncias que consomem os fatores da coagulação! E daí? E daí que com pouco fator de coagulação o paciente começa a sangrar! Surge CIVD! Antigamente, os pacientes morriam sangrando, mas hoje temos o **ÁCIDO TRANSRETINOICO**, que é capaz de maturar o promielócito, gerando granulócitos (neoplásicos) maduros. Não cura a leucemia, mas o paciente pelo menos pára de sangrar.

M4: LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA AGUDA → HIPERPLASIA GENGIVAL (melhor prognóstico) | **+ RELAÇÃO COM INFILTRAÇÃO DE SNC, INFILTRAÇÃO CUTÂNEA E LEUCOSTASE**

O bloqueio de maturação ocorreu no momento em que a célula estava na dúvida se ia virar um mieloblasto ou um monoblasto. Por isso o nome da leucemia é 'mielomonocítica'. A grande característica aqui é que surge a hiperplasia gengival.

M4E0: LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA AGUDA COM EOSINÓFILOS DISPLÁSICOS (melhor prognóstico)

Nesse subtipo pode surgir uma leucemia que cursa com intensa eosinofilia! Só que são eosinófilos displásicos! Não são normais...

M5: LEUCEMIA MONOCÍTICA AGUDA (melhor prognóstico) → também possui relação com **HIPERPLASIA GENGIVAL | + RELAÇÃO COM INFILTRAÇÃO DE SNC, INFILTRAÇÃO CUTÂNEA (leucemia cútis + nódulos subcutâneos – "blueberry muffin") E LEUCOSTASE**

O bloqueio de maturação é no monoblasto! Só isso que tem que saber dela... Não gera hiperplasia gengival, não gera CIVD, não é o mais frequente... Só tem que saber que é um subtipo do meio e o prognóstico é bom!

M6: ERITROLEUCEMIA (pior prognóstico)

O bloqueio é na maturação das hemácias! É o cão chupando manga! Raro e de pior prognóstico! Não cai em prova!

M7: LEUCEMIA MEGACARIOCÍTICA AGUDA (pior prognóstico)

Ocorre na formação das plaquetas! É raro! Já falei pra vocês lá em cima... É O subtipo mais frequente em quem tem síndrome de Down com até 3 anos de vida! Depois dos 3 anos, a mais frequente é a LLA!

SUBTIPOS DA PONTA (M0, M1, M6, M7): PÉSSIMO PROGNÓSTICO (raros, difícil cair em prova)

SUBTIPOS DO MEIO (M2, M3, M4, M5): MELHOR PROGNÓSTICO.

M2: CLOROMA. "2 OLHOS = OLHOMA"

M3: 3IVD. "TRÊS-I-V-D"

M4: HIPERPL4SI4 GENGIV4L.

M7: Síndrome de Down "SETE = SD. DOWN"

Clínica

Tríade Clássica: ASTENIA (PELA ANEMIA) + **SANGRAMENTO** (PELA PLAQUETOPENIA) + **FEBRE** (PELA NEUTROPENIA).

Existem várias causas de pancitopenia... Na prova, vai cair pra você 'pancitopenia e mais alguma coisa'!

Outras manifestações...

HEPATOESPLENOMEGALIA

Posso ter pancitopenia com hepatoesplenomegalia... Por que ocorre? Pela infiltração de blastos em fígado e baço!

INFILTRAÇÃO CUTÂNEA (LEUCEMIA CÚTIS)

Posso ter pancitopenia com leucemia cútis... Por que? Por causa de blastos infiltrados no tecido celular subcutâneo...

CLOROMA (M2), CIVD (M3), HIPERPLASIA GENGIVAL (M4)

Olhoma, três-I-V-D e hiperpl4si4 gengiv4al.

SÍNDROME DE LEUCOSTASE (HIPOXEMIA, DISPNEIA, CEFALEIA, SONOLÊNCIA, PRIAPISMO). Tratamento: **HIDROXIUREIA/PLASMAFERESE**

Só um detalhe... É um teste terapêutico... Em pacientes com > 100.000 blastos e aumento da viscosidade sanguínea, podemos fazer quimioterapia para matar esse excesso. Mas se por algum motivo não quiser fazer a QT, podemos optar pela leucoferese (semelhante a plasmaferese) para reduzir a quantidade. Você pode até não retirar todos, mas vai retirar grande parte destes blastos circulantes!

HIPERURICEMIA + GOTA

O alto turnover celular pode acarretar em HIPERURICEMIA + GOTA. A elevada celularidade sanguínea também pode levar a falsos resultados de **HIPOGLICEMIA, HIPOXEMIA e HIPERCALEMIA** nos exames laboratoriais, já que os blastos no tubo de ensaio liberam potássio e consomem glicose e oxigênio.

Diagnóstico

ASPIRADO (MIELOGRAMA) + BIÓPSIA DE MO: > 20% DE BLASTOS (OMS)

Diante desse achado, somado à clínica, eu estarei frente a um caso de leucemia aguda. É aspirado + biópsia sempre! Em qualquer leucemia! De antemão, eu não sei qual o tipo... Também existem várias outas causas de pancitopenia... O diagnóstico diferencial exige aspirado + biópsia! E só para entender as diferenças... O aspirado identifica tipos celulares e morfologia celular. A biópsia de MO identifica celularidade, fibrose, infecções e doenças infiltrativas... Permite descartar outras doenças que podem infiltrar a medula óssea simulando uma leucemia, como mielofibrose, sarcoidose e tuberculose, que também causam pancitopenia. Na biópsia a gente consegue diferenciar! Vamos lá... Eu já sei que diante de um achado de > 20% de blastos é leucemia aguda. Mas... é mieloide ou linfoide? Como vou realizar essa avaliação?

Blasto linfoide ou mieloide? Fazer **IMUNOFENOTIPAGEM CITOGENÉTICA!**

É o que a gente chama de 'tipar' o blasto!

(1) IMUNOFENOTIPAGEM: CD34, 33, 14, 13 = INDICAM LMA

Na imunogenotipagem ele vai possuir estes CD's de superfície: CD 34, CD 33, CD14 e CD13. Eu posso ter só um, eu posso ter os 4... Basta que eu tenha um para dizer que é mieloide. Isso tem que decorar, pois cai em prova de residência. É fácil gente, parece número de telefone. Qual o número da LMA? 34-33-14-13. Se não for nenhum destes, é o que sobra... LLA!

(2) CITOGENÉTICA (DELEÇÕES, INVERSÕES, HIPERPLOIDIAS)

Outra coisa que pode nos ajudar é a citogenética (deleções, inversões, hiperploidias)! Aqui você vê qual é a alteração do cariótipo. Gente, vocês não podem tratar ninguém com leucemia sem um estudo de cariótipo (sem análise citogenética). Vocês tem que saber a gênese dessa leucemia, qual foi a mutação gênica que levou a isso... É uma translocação? Uma inversão? Tem que saber!

Cariótipos mais importantes...

→ **T (8:21): M2**

→ **T (15:17): M3.**

→ **INV (16): M4.**

Esses são os cariótipos mais importantes, aqueles que mais caem em prova. Se vocês forem pegar a apostila, vão ficar malucos com o número de alterações. Esses são os que caem em prova! T é translocação! Quando ocorre após a mutação uma translocação entre o cromossomo 8 e o 21, o que esperamos é o subtipo M2. Quando meu paciente sangra, é o subtipo M3, CIVD... Aqui vai ser a translocação do 15 com o 17. O M4 é aquele da gengiva, e aqui ocorre uma inversão do 16. Todas essas alterações citadas são de BOM PROGNÓSTICO! São os subtipos do meio, lembra? M5 não tem uma alteração típica dele, mas é de bom prognóstico também! Agora... Existem situações de mau prognóstico...

(3) MORFOLOGIA: BASTONETES DE AUER (patognomônico de LMA)

(4) CITOQUÍMICA ("corante"): **MIELOPEROXIDADE** ou **SUDAN BLACK B**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- Alguns autores permitem ainda o diagnóstico caso os blastos representem pelo menos 20% das células do sangue periférico

- Em situações com alterações genéticas especiais [t(8:21), t (15:17) ou inv(16)], o diagnóstico de LMA é feito mesmo com menos de 20% de blastos

Achados de mau prognóstico...

→ CD34

→ SUBTIPOS DA PONTA: M0, M1, M6, M7

→ PTN MDR

→ IDOSO (CD34 E MDR/HIPERLEUCOCITOSE > 50.000)

→ MIELODISPLASIA PRÉVIA

→ MUTAÇÃO FLT3-ITD

A presença de um dos números do telefone da LMA é ruim: 34-33-14-13. Qual deles? 34! Quem tem ele não vai evoluir bem. Os idosos, inclusive, quando tem LMA (exceção a regra, porque a maioria é adulta), geralmente expressam o CD34, que é um subtipo ruim... Os subtipos da ponta são de mau prognóstico: M0, M1, M6 e M7. Já falamos isso mais de mil vezes! A proteína MDR é uma proteína que é expressa na superfície do blasto e causa resistência aos múltiplos fármacos usados no tratamento. O idoso, pro azar dele, além do CD34, muitas vezes expressa essa proteína. De uma forma geral, aliás, LMA no idoso tem um prognóstico ruim quando comparada a LMA no adulto. Leucocitose > 50.000 também indica pior prognóstico! É muito mais difícil tratar um indivíduo com 300.000 leucócitos do que aquele com 15.000. Acima de 50.000 já é considerada de mau prognóstico!

Tratamento

Existe a terapia específica e existe a terapia de suporte clínico! Nunca vi a terapia específica cair em prova...

Terapia Específica

- QUIMIOTERAPIA!

(1) Indução da remissão → ARABSNOSÍDEO C + DAUNORRUBICINA ('7 + 3' = 7 DIAS DE ARA-C E 3 DIAS DE DAUNORRUBICINA). CHANCE DE CURA: 30-50%.

- SE M3: PLAQUETAS (manter > 20.000) **+ CRIOPRECIPITADO** (manter fibrinogênio > 100) **+ ACIDO TRANSRETINOICO (ATRA) + TRIÓXIDO DE ARSÊNIO OU QT**

- O objetivo da terapia de indução é a **REMISSÃO COMPLETA** da doença, que é definida por:

- ✓ Desaparecimento completo dos blastos do sangue periférico
- ✓ Medula óssea com menos de 5% de blastos
- ✓ Ausência de células com bastonetes de Auer
- ✓ Recuperação hematopoiética (> 1k neutrófilos e 100k plaquetas)

ATENÇÃO!

Remissão completa (RC) não significa cura da leucemia, e sim controle da doença! A remissão completa é atingida em até 80% dos pacientes jovens (e 60% dos idosos) após um ou no máximo 2 ciclos de QT de indução e, nestes doentes, devemos passar para a terapia pós-remissão. Se não instituirmos essa segunda fase do tratamento, virtualmente todos os pacientes apresentarão recaída (recidiva) da doença.

- Os parâmetros de segurança clássicos para realização da QT são a manutenção da **creatinina < 1,6 e do ácido úrico < 8.**

(2) Terapia pós-remissão → NOVO CICLO DE QT (se melhor prognóstico) **| TRANSPLANTE** (se pior prognóstico)

Informações Sobre as Principais Drogas Antitumorais:

Droga	Dose	Ef. Adversos	Observações	Classe
Citarabina, Ara-binosídeo-C, Ara-C		Síndrome cerebelar, neuropatia periférica, convulsões. Pancreatite. Síndrome "mão-pé". "Síndrome Ara-C": astenia, *rash*, febre, mialgia, dor óssea. Edema pulmonar não cardiogênico, SARA. Conjuntivite.	Uso de corticosteroide pode prevenir recorrência de "Síndrome Ara-C" (provável reação alérgica). Sintomas neurológicos são mais comuns em idosos e nefropatas.	Quimioterápico – antimetabólito.
Daunorrubicina (*Daunoblastina*)	> BbT 1,2-3 = 60% da dose. > BbT 3,1-5 = 25% da dose. > BbT > 5 = não administrar. > Cr > 3 = 50% da dose.	Cardiotoxicidade irreversível, dose-dependente (disfunção sistólica). Alopecia. Moderadamente emetogênica.	Monitorar com ECO periódico, evitar iniciar se FE < 50%, considerar suspensão se declínio da FE > 20% em relação ao basal, queda da FE > 10% abaixo do limite inferior ou FE < 45%.	Quimioterápico – antraciclina.
Ácido transretinoico, ATRA, Tretinoína (*Vesanoid*)		Pele seca, aumento de transaminases e triglicerídeos, eritema nodoso, cefaleia, pseudotumor cerebral, hipercoagulabilidade, basofilia, síndrome de Sweet, vasculite necrotizante, gangrena de Fournier, síndrome ATRA (lesão pulmonar, febre, derrame pleural, pericárdico e sinais de insuficiência cardíaca).	Tratamento da síndrome: ATRA é realizado com corticosteroide.	Derivado da vitamina A.

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

Introdução

IDADE: CRIANÇAS (neoplasia mais comum da infância). **PATOGENIA: MUTAÇÃO GÊNICA → BLOQUEIO NA MATURAÇÃO → BLASTOS LINFOIDES.**

É a leucemia mais comum na infância (90%). A doença é a mesma! Após mutação gênica ocorre um bloqueio de maturação! A diferença aqui é que os blastos são linfoides!

Clínica e Laboratório

ADENOMEGALIA + INVASÃO DE SNC e TESTÍCULOS + NEUTROPENIA COM LINFOCITOSE.

OCORRE COM MAIOR FREQUÊNCIA EM PORTADORES DE DISTÚRBIOS GENÉTICOS, COMO NA SÍNDROME DE DOWN

Os blastos linfoides não gostam de cloroma, CIVD, hiperplasia gengival... Aqui é diferente!

O blasto linfoide adora o SNC! Nos meninos, gosta de testículos! Fazer o que... Gosta porque gosta... E adora também os linfonodos! O estado neutropênico também existe e o paciente morre de infecção... Só que aqui há uma hiperleucocitose decorrente de uma linfocitose absurda no sangue periférico. O blasto é linfoide! Ele simula linfócito! O COUNTER conta como se fosse linfócito!

Diagnóstico

ASPIRADO + BIÓPSIA: > 20% DE BLASTOS (30% pela FAB). (1) IMUNOFENOTIPAGEM: CD10, 19, 20. (2) CITOGENÉTICA: HIPERPLOIDIA E T (12:21). (3) MORFOLOGIA: BLASTOS MENORES (4) CITOQUÍMICA: PAS

Se não é 33-34-14-13, é LLA! Aqui não tem regra mnemônica... Essas são as alterações citogenéticas que sugerem LLA: hiperploidia (ganho cromossomial) e a translocação entre os cromossomos 12 e 21. 12 é a idade que a criança tem, 21 é a idade que ela gostaria de ter...

CURA: 85% DOS CASOS

LMA cura 30-50% dos casos... Aqui vem a notícia boa: o câncer mais frequente da infância tem uma chance alta de cura! 85% dos casos!

Classificação da FAB:

Subtipo	Crianças	Adultos	Nome	Blasto
L1	85%	25%	LLA – variante infantil	Blastos pequenos, citoplasma escasso, cromatina condensada, sem nucléolo.
L2	14%	70%	LLA – variante do adulto	Blastos maiores, irregulares, com cromatina dispersa e nucléolos.
L3	1%	5%	LLA – variante Burkitt-símile	Blastos maiores, de Burkitt nucléolo proeminente, citoplasma vacuolado e basofílico (azulado). Corresponde à célula B do linfoma de Burkitt.

Detalhando os subtipos:

- **L1:** variante infantil (bom prognóstico/alta chance de cura)
- **L2:** variante do adulto (péssimo prognóstico)
- **L3:** Burkitt-like
- **Subtipo T** (mais raro)

Prognóstico na LLA:

	Melhor	Pior
Critérios clínicos	Idade entre 1 e 10 anos.	Idade < 1 ano ou > 10 anos (especialmente > 30 anos). Leucocitose > 50.000/mm³ ou > 100.000/mm³ (depende da referência). LLA de células T.
Critérios citogenéticos	Hiperploidia. Trissomia do 4, 10 ou 17. t(12;21).	Hipoploidia. Cromossomo Philadelphia t(9;22). t(4;11). Amplificação iAMP21.
Mutações	Rearranjo dos genes ETV6-RUNX1 (TEL/AML1).	Rearranjo dos genes MLL. Deleção do gene IKZF1.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

- É de **SUPORTE**, assim como na LMA. A chance de cura é maior na infância.
- É recomendável **BACTRIM PROFILÁTICO** durante o tratamento, afim de diminuir a incidência de infecções oportunistas.
- O mais importante é saber que em uma das 4 fases do tratamento existe a **PROFILAXIA DO SNC** (obrigatória na LLA, mas não na LMA).
- As fases são: (1) Indução da remissão (2) Profilaxia do SNC (3) Consolidação da remissão (4) Manutenção
- Lembrando: **INIBIDOR DA TIROSINA KINASE (IMATINIBE)** para aqueles que apresentem a translocação (9:22), conhecida como cromossomo Philadelphia. Algumas referências preconizam também a adição do RITUXIMABE (anticorpo anti-CD20) ao tratamento dos pacientes CD20+. É uma droga classicamente usada no tratamento dos linfomas. Outras drogas-alvo estão sendo avaliadas como o INOTUZUMABE (anti-CD22) e o BLINATUMOMABE (anti-CD19).

Droga	Dose	Ef. Adversos	Observações	Classe
Vincristina *(Oncovin)*	> BbT 1,5-3 = 50% da dose. > BbT > 3 = não usar.	Neuropatia periférica, alopecia, constipação, náusea e vômito. Dor no local da injeção. Efeito vesicante (causa necrose tecidual em caso de extravasamento).	Evitar associação com inibidores da CYP3A4 (aumento do risco de toxicidade).	Quimioterápico – alcaloide da vinca.
Daunorrubicina *(Cerubidina)*	> BbT 1,2-3 = 50% da dose. > BbT 3,1-5 = 25% da dose. > BbT > 5 = não administrar. > Cr > 3 = 50% da dose.	Cardiotoxicidade irreversível, dose-dependente (disfunção sistólica). Alopecia. Moderadamente emetogênica.	Monitorar com ECO periódico, evitar iniciar se FE < 50%, considerar suspensão se declínio da FE > 20% em relação ao basal, queda da FE > 10% abaixo do limite inferior ou FE <45%.	Quimioterápico – antraciclina.
Citarabina, Arabinosídeo-C, Ara-C		Síndrome cerebelar, neuropatia periférica, convulsões. Pancreatite. Síndrome "mão-pé". Síndrome Ara-C: astenia, rash, febre, mialgia, dor óssea. Edema pulmonar não cardiogênico, SARA. Conjuntivite.	Uso de corticosteroide pode prevenir recorrência de "síndrome Ara-C" (provável reação alérgica). Sintomas neurológicos são mais comuns em idosos e nefropatas.	Quimioterápico – antimetabólito.
Metotrexato *(Mixtrax)*	> BbT 3,1-5 = 50% da dose. > BbT > 5 = não administrar. > ClCr 10-50 = 50% da dose. > ClCr < 10 = não administrar. > MTX alta dose: não administrar se ClCr < 60.	Geralmente com altas doses: Insuficiência renal (reduzir risco com hidratação venosa e alcalinização da urina); Hepatite autolimitada; Pneumonite; Encefalopatia aguda ou crônica (rara).	Usar com cautela em caso de derrame cavitário (ascite, derrame pleural, etc.), pois a droga pode se acumular nesses espaços, aumentando a toxicidade. Idealmente monitorar nível sérico em: ClCr < 60 ou uso de altas doses.	Quimioterápico – antimetabólito.

SÍNDROME DE DIFERENCIAÇÃO

Leucocitose, febre, infiltrado pulmonar, edema periférico, serosite...

Pode ser uma complicação do tratamento das leucemias agudas.

O esquema de tratamento é DEXAMETASONA por pelo menos 3 dias (10mg de 12/12h é o esquema mais utilizado)

FICA ATENTO!

- **DOR ÓSSEA** decorrente da expansão medular por blastos, particularmente caracterizada por **HIPERSENSIBILIDADE ESTERNAL,** pode ocorrer, mas é mais característica da LLA. O envolvimento articular é raro, devendo ser diferenciado principalmente de artrite séptica e gota.
- **FEBRE NEOPLÁSICA** também é mais observada na LLA - assim, **FEBRE EM PACIENTE COM LMA QUASE SEMPRE INDICA INFECÇÃO!**
- **LINFADENOPATIA E HEPATOESPLENOMEGALIA** TAMBÉM PODEM OCORRER, mas, quando exuberantes, são mais característicos de LLA!
- **MASSA MEDIASTINAL** (no subtipo de células T do timo) pode ocorrer na LLA.

Diferenciando LMA x LLA

Morfologia

- **LMA:** grânulos azurófilos e bastonetes de Auer
- **LLA:** blastos menores

Citoquímica

- **LMA:** mieloperoxidase, Sudan Black B e esterases (alguns subtipos)
- **LLA:** PAS

Imunofenotipagem

- **LMA e LLA:** CD45+ (diferencia de outras neoplasias não hematológicas, como neuroblastoma, carcinomas ou sarcomas)
- **LMA:** M0-M5 positivas para CD34, 33, 13 e 14 | LMA M6: gliforina e espectrina | LMA M7: CD41, CD61, FvWB, GP IIB/IIIA
- **LLA:** CD10 (CALLA), 19, 20 e 22 (célula pré-B) ou CD2, 3, 5, 7 (células pré-T)

Citogenética e genética molecular

- Diferencia as leucemias de acordo com cariótipo e mutações encontradas. Alguns exemplos são t(8:21), t(15:17) e t (16:16).

LEUCEMIAS CRÔNICAS

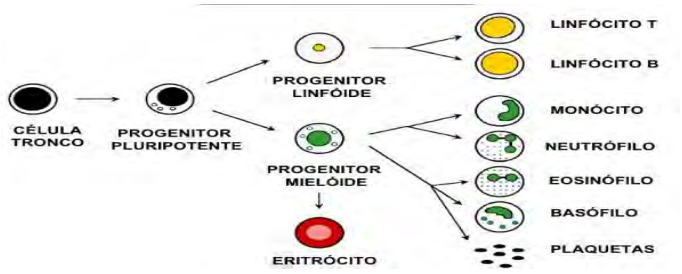
CURSO MAIS ARRASTADO, INDOLENTE E ASSINTOMÁTICO → AUSÊNCIA DO BLOQUEIO DE MATURAÇÃO → CÉLULAS MADURAS

O que seria essa leucemia crônica? Temos a LMC, a LLC e a tricoleucemia, que também é uma leucemia crônica. Pensem comigo... Esses pacientes terão um curso mais arrastado, indolente e assintomático. Crônico! De forma contrária à leucemia aguda, a principal característica de uma leucemia crônica é a ausência do bloqueio de maturação. Então, esses pacientes têm células neoplásicas, só que são células adultas. Os clones leucêmico dessas células são maduros! Podemos ter um linfócito maduro neoplásico, um granulócito maduro neoplásico...

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

Introdução

IDADE MÉDIA DE 50-55 ANOS E PREDOMÍNIO NO SEXO MASCULINO!
PROCESSOS INFECCIOSOS FALAM CONTRA LMC → AS CÉLULAS NEOPLÁSICAS MADURAS EXERCEM A FUNÇÃO DE DEFESA!



Aqui surge após uma mutação um clone leucêmico e esse clone leucêmico consegue gerar granulócitos maduros neoplásicos. Isso é o típico, o clássico da LMC. Essas células maduras têm função de defesa! Não são blastos... Jamais vocês vão ver um paciente com LMC morrendo de infecção... Por isso, um processo infeccioso fala contra a uma LMC, porque esse indivíduo está protegido, inclusive tem mais leucócitos que você. Em 50% dos casos, os pacientes também conseguem produzir plaquetas neoplásicas maduras, o que também aumenta a quantidade de plaquetas. Essas são as características básicas de um caso de LMC!

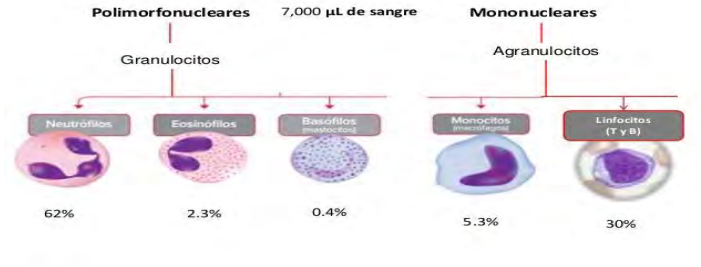
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

15% DAS LEUCEMIAS → MAIOR INCIDÊNCIA EM <u>ADULTOS</u> (45-50 ANOS).

Representa 15% do total das leucemias e tem maior incidência em adultos, principalmente na faixa etária de 45-50 anos!

<u>SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVA</u> (CLONE NEOPLÁSICO DE STEM CELL → ACÚMULO DE GRANULÓCITOS).

LINFÓCITOS E MONÓCITOS NÃO SÃO GRANULÓCITOS!



Vamos fazer uma pausa na aula para entender alguns conceitos... Quando eu falo em acúmulo de granulócitos, vocês têm que saber quem são esses granulócitos! Vou te mostrar um leucograma normal. Todas essas células que estão na foto são leucócitos. Existem os polimorfonucleares, também chamamos de neutrófilos, que são 4 células (segmentado é o neutrófilo maduro; bastão, metamielócito e mielócito). Quem são os granulócitos? São os neutrófilos + basófilos e eosinófilos! Todas essas células serão acumuladas na LMC! A gente não vai acumular linfócito e nem monócito! Eles não são granulócitos...

LEUCOCITOSE COM DESVIO À ESQUERDA → NEUTRÓFILOS!

Digamos que amanhã na enfermaria do seu hospital aparece um paciente que tem uma leucocitose com desvio para esquerda. O que significa isso? Primeiro: não tem nada a ver com eosinófilo e basófilo! Quando eu falo em leucocitose com desvio a esquerda ou desvio para a direita, eu estou falando exclusivamente dos neutrófilos! Humberto, e por que surge leucocitose com desvio para esquerda frente a um processo infeccioso? Ora... Quem te protege é o segmentado! Então, quando surge um estímulo (infecção) e eu preciso de uma resposta maior, os neutrófilos jovens vão junto... Aumenta mielócito, metamielócito, bastão... Aumenta o percentual! Ocorre desvio a esquerda! E o que vai acontecer com todos os pacientes que tiveram leucocitose com desvio a esquerda? Depois que o processo infeccioso é contido, depois que é administrado ATB e o paciente já está indo embora da enfermaria bem, o que acontece? Leucocitose com desvio a direita! Quando o paciente sai de alta, se alguém pedir o hemograma dele, você vai notar que tem uma leucocitose com excesso de segmentado!

↑GRANULÓCITOS → NEUTROFILIA + EOSINOFILIA + BASOFILIA

Beleza, agora esquece infecção... Vamos pensar num caso de leucemia. LMC! Nós temos acúmulo de granulócitos, né? Então eu posso ter leucocitose com desvio a esquerda? Pode... Eu estou aumentando todo o número absoluto dos neutrófilos e consequentemente os percentuais. Ah, então quer dizer que já que o aumento é de granulócitos, eu posso ter eosinofilia? Pode... Então, agora, sempre que estiver diante de uma eosinofilia, além de parasitose, pneumonia eosinofílica, processo alérgico, você deve pensar em LMC também! E outra... Me fala uma doença que cursa com basofilia com 10% de basófilos! Joga no google... Você não vai achar! A condição que gera basofilia exuberante é a LMC! Então, se tenho desvio à esquerda com basofilia e eosinofilia, devo ficar atento! Lembre sempre que a LMC é assintomática, indolente! As vezes, o diagnóstico sai pelo hemograma quando o paciente está investigando outra coisa!

Fique atento, pois em prova às vezes eles não te dizem bonitinho o percentual de cada um. Eles te dão o total de leucócitos e colocam entre parênteses os percentuais separados por barra, sem dizer quem é quem. É obrigação sua saber que aquele primeiro 0 corresponde aos basófilos, que o 2 corresponde aos eosinófilos... Observe que aquele maior número (50) deve corresponder aos segmentados! Atrás dos segmentados nós temos bastão, metamielócito e mielócito. Se houver desvio a esquerda, eles estariam aumentados... Os dois últimos são aqueles que não são granulócitos: linfócitos e monócitos. Preste atenção!

OCORRE INFILTRAÇÃO NO BAÇO PELOS GRANULÓCITOS!

Se lá na LMA ocorria infiltração de blastos em baço, gerando esplenomegalia, o que acontece aqui? O excesso de granulócitos também infiltra! Também ocorre esplenomegalia! O baço vai crescendo, crescendo, crescendo... Ultrapassa a cicatriz umbilical! A gente chama isso de esplenomegalia de grande monta! Agora, antes de voltar pra aula em si, quero te explicar um conceito... O que é a reação leucemoide?

<u>REAÇÃO LEUCEMÓIDE</u>: > 25.000 LEUCÓCITOS. Como saber se é leucemia ou outra coisa?

→ FOSFATASE ALCALINA LEUCOCITÁRIA: se **ALTA** = <u>OUTRAS COISAS</u> (sepse, hepatite alcoólica, pancreatite); se **BAIXA** = <u>LMC</u>.

O que é uma reação leucemoide? É quando nós temos mais de 25.000 leucócitos! Qualquer situação que leve a isso, como uma sepse, por exemplo. Para saber se é uma leucemia ou um processo infeccioso, vou solicitar a fosfatase alcalina leucocitária. É a fosfatase alcalina que fica dentro do leucócito! Ela vai me permitir dizer se estamos diante de uma leucemia verdadeira ou diante de uma falsa leucemia, como sepse, hepatite alcoólica, pancreatite aguda necrosante... Nas situações neoplásicas, esse leucócito está aumentado, mas não é normal! É neoplásico! A fosfatase alcalina leucocitária estará baixa! Nas outras condições (especialmente na sepse, que é mais comum), estará alta! Beleza? Agora sim, vamos voltar pra aula...

FALAM A FAVOR DE REAÇÃO LEUCEMOIDE (e não leucemia): presença de <u>GRANULAÇÕES TÓXICAS E DESVIO A ESQUERDA</u>! Em casos de HIATO LEUCÊMICO (sem a "escadinha" das formas jovens), pensar em LMC!

Patogênese

MUTAÇÃO GÊNICA NO CROMOSSOMO PH (FILADÉLFIA) → CROMOSSOMO PH = T (9:22) → COLOCA O PROTO-ONCOGENE C-ABL EM CONTATO COM O GENE BCR, FORMANDO O GENE HÍBRIDO BCR/ABL → PRODUÇÃO DE UMA TIROSINA-KINASE P210 QUE DESREGULA A DIVISÃO CELULAR (CLONE NEOPLÁSICO).

Agora sim você pode entender a LMC... A LMC é uma leucemia crônica que advém de uma mutação gênica! Depois dessa mutação gênica surge o famoso cromossomo Filadélfia! O que é esse cromossomo? É a translocação do cromossomo 9 com o 22. Isso gera o contato do proto-oncogene C-abl com o gene bcr, formando o famoso gene híbrido bcr/abl. Esse gene híbrido é o que determina a doença, pois determina a produção da tirosina-quinase p210, que vai lá na stem-cell e gera um clone leucêmico que consegue mieloproliferar, fazendo surgir uma síndrome mieloproliferativa especialmente de granulócitos, mas também de plaquetas (em 50% dos pacientes).

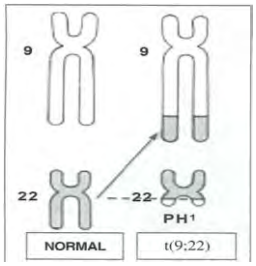
OBS: O ÚNICO OUTRO FATOR DE RISCO CONHECIDO É A EXPOSIÇÃO A RADIAÇÃO IONIZANTE.

O CROMOSSOMO FILADELFIA ESTÁ PRESENTE EM 95% DOS CASOS!

Eu encontro esse cromossomo Filadélfia em qual percentual de indivíduos? 95% ou mais! Essa é a grande alteração genética esperada na LMC!

EXISTE UM MEDICAMENTO QUE INIBE A TIROSINA QUINASE P210!

Toda essa cadeia de eventos que a gente está vendo é antiga... Tanto é assim que há mais de 10 anos atrás a gente conseguiu produzir um medicamento que revolucionou o tratamento da LMC, um medicamento que inibe a proteína tirosina quinase p210! Eu não estou falando de um quimioterápico, eu estou falando de um medicamento que inibe uma proteína e que resolve a doença! A remissão completa da doença em termos hematológicos ocorre em 98% dos casos nos dias de hoje. É o mesilato de imatinibe (inibidor da tirosina quinase p210)!



Beleza... Em 95% ou mais dos pacientes eu consigo encontrar o cromossomo Filadélfia. Quando eu não encontro ele, eu encontro o gene híbrido bcr-abl, mostrando que a doença vem daí mesmo, dessa produção da proteína quinase p210. Só para ilustrar, vou mostrar para vocês o que é uma translocação: tem um desenho bem simples do cromossoma 9 e do 22. Repare que eles trocam partes! Um pequeno pedaço em branco do cromossoma 9 vem 'para cá' e a parte maior do 22 'vai para lá'. Típica da LMC.

Clínica e Laboratório

ASSINTOMÁTICO/INFECÇÃO POUCO FREQUENTE/ESPLENOMEGALIA DE GRANDE MONTA COM DOR EM QSE.

LEUCOCITOSE COM DESVIO À ESQUERDA (> 25-50.000) + ANEMIA + BASOFILIA/EOSINOFILIA + TROMBOCITOSE.

Então agora você já entendeu a doença, sabe que na leucemia crônica, assintomática, muitas vezes o diagnóstico é feito através do hemograma feito por outro motivo ou quando o paciente sente um discreto desconforto abdominal, você palpa, e vê o baço aumentado de tamanho. Por que o baço aumentou de tamanho? Porque foi infiltrado por granulócitos... Esse paciente tem uma infecção? Não, ele está protegido contra infecções, ele está assintomático, não há infecção e a tendência com o passar do tempo é que o baço fique cada vez mais infiltrado, cada vez maior! Portanto, ou você palpa o baço e ele está grande ou você tem um hemograma com hiperleucocitose com desvio a esquerda mais basofilia e eosinofilia, que representam os granulócitos.

Outros achados: febre vespertina, sudorese noturna, astenia, dor óssea (principalmente esternal), saciedade precoce e desconforto abdominal. Pode ocorrer a síndrome de leucostase, hiperuricemia com ou sem crise de gota e grande aumento dos níveis de vitamina B12 e LDH.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Evolução

CRISE BLÁSTICA (**LEUCEMIA AGUDA**): PRINCIPAL CAUSA DE ÓBITO.

Então um paciente com LMC não morre porque ele fica assintomático pra sempre? Morre de que? Ele fica com esplenomegalia, hiperleucocitose, mas e daí? É uma doença indolente, assintomática, mas chega um momento que mata... Ah, o baço vai crescendo, crescendo e chega um momento que explode... Rotura esplênica, isso acontece? Acontece, mas é um elemento infrequente... Na maioria das vezes o paciente complica antes dessa explosão do baço... Mas complica por quê? O que é esperado na evolução desse indivíduo? Olha que legal... Veja: após essa mutação gênica o cromossoma Filadélfia que gera uma produção de proteínas que altera a proliferação da stem cell, com o passar do tempo a chance desse indivíduo ter uma nova mutação aumenta demais! Ele não é normal, ele é um mutante, então a chance de uma nova mutação é muito maior!

Na maioria das vezes ele acaba evoluindo com uma leucemia aguda sobre uma leucemia crônica! Surge um bloqueio de maturação! Não era o inicial, mas ele acaba evoluindo com isso! É o que chamamos de crise blástica (umas leucemia aguda sobre uma leucemia crônica)! E aí o paciente que já estava ruim, agora complica de vez! Esse é o principal mecanismo de óbito! Ele não morre de infecção, mas ele morre de uma crise blástica, ou seja, uma leucemia aguda sobre uma leucemia crônica, infiltrando órgãos e tecidos em um quadro rápido, uma crise de células imaturas que chegam na corrente sanguínea para um paciente que já está debilitado... Aí complica! Por isso a ideia sempre é iniciar o tratamento com o mesilato de imatinibe ANTES de uma crise blástica! Depois o paciente já está em fim de linha.

ATENÇÃO! Antes de chegar à crise blástica, existe uma fase acelerada caracterizada por piora da leucocitose, da esplenomegalia ou da contagem plaquetária, apesar da terapia adequada, podendo também ser diagnosticada pela presença de basofilia > 20%, blastos entre 15-19%, soma de blastos + promielócitos > 30% ou novas alterações genéticas. Casos não tratados, os portadores de LMC diagnosticados na fase crônica desenvolvem a crise blástica num período médio de 4 anos.

Diagnóstico

CROMOSSOMO PH (CARIÓTIPO DA MO) | **MO: HIPERPLASIA MIELOIDE COM PROPORÇÃO MIELOIDE/ERITROIDE MUITO AUMENTADA (> 3:1) | DEMONSTRAÇÃO DO GENE BCR-ABL OU DE SEU RNA MENSAGEIRO, ATRAVÉS DE TÉCNICAS COMO PCR OU FISH | FIBROSE RETICULÍNICA É COMUM, PORÉM REVERSÍVEL COM O TRATAMENTO COM ITK.**

Confirmando o diagnóstico de uma LMC, você vai buscar o que tem de principal, o mais frequente em 95% ou mais de 95% dos casos, que é o cromossoma Filadélfia. Ele Pode ser identificado na análise do cariótipo da MO ou no sangue periférico também. O cromossoma Filadélfia não é normal... Você vai buscar ele! E como o câncer nasce na medula óssea é mais fácil de encontrar essa alteração lá.

Tratamento

1ª linha: MESILATO DE IMATINIBE (400mg/dia). Há **REMISSÃO COMPLETA EM > 90% DOS CASOS. Não visa a cura, mas a REMISSÃO CITOGENÉTICA (desaparecimento do cromossomo Philadelfia). Deve ser mantido indefinidamente.**

A abordagem de primeira linha é o mesilato de imatinibe (400mg via oral). Esse medicamento revolucionou a conduta para esses pacientes! Dados recentes falam em uma remissão completa da doença de 98%, mas o dado exato de cura ainda não se sabe. O que temos de mais concreto é que a expectativa de cura com o mesilato de imatinibe seja superior a 90%. Essa é a ideia!

OBS: o uso de ITK mais novos e potentes que o imatinibe, como o dasatinibe, nilotibine. bosutinibe e radotinibe ainda estão em avaliação, com resultados promissores até o momento.

TMO ALOGÊNICO: em indivíduos com < 70-75 anos com parente de 1º grau HLA-compatível, que não responderam ao imatinibe. É o único tratamento considerado curativo, mas tem sido cada vez menos utilizado.

SUPORTE E HIDROXIUREIA: pode ajudar no controle sintomático (reduz a leucocitose, esplenomegalia). A quimioterapia convencional também é ocasionalmente utilizada com esse intuito, mas não há resposta sustentada ao tratamento.

SE CRISE BLÁSTICA: TMO alogênico ou ITB, mas nesses casos a resposta é pior. A conduta geralmente é tentar induzir a remissão da doença com o ITK, a fim de possibilitar o TMO. Os estudos realizados até o momento sugerem que o uso de imatinibe no pós-transplante, em pacientes que já tiveram boa resposta a droga, reduzo o risco de recaída da LMC.

Informações Adicionais...

Como monitorar a resposta ao ITK?

- Controle adequado = contagem normal de leucócitos e plaquetas + baço impalpável (isso geralmente ocorre após 3 meses do início da droga - após esse período, consideramos que houve falência do tratamento) + ausência de cromossomo Ph em 12 meses por biópsia + PCR com gene BCR-ABL ausente.
- **Principais efeitos adversos:** retenção hídrica, náuseas, cãibras, diarreia, dor óssea e erupçoes cutâneas.
- Deve ser administrado nas refeições, com bastante água.
- Evitar uso concomitante de inibidores da CYP3A4 (dexametasona, carbamazepina, fenobarbital, rifampcina, fenitoina). Caso utilize-os, aumentar a dose em 50%.
- Se Bbt > 3X LSM = 75% da dose
- Se ClCr 20-40 = 50% da dose
- Se ClCr < 20 = evitar uso

Leucemia Mieloide Crônica

Conceitos

- Presença do **CROMOSSOMO PHILADELFIA t(9:22)**

Laboratório

- Leucocitose **GRANULOCÍTICA** acentuada e com desvio para esquerda ("infecção mortal que veio da Filadelfia")
- **FA leucocitária BAIXA** (em infecções, ela está alta)

Clínica

- **ANEMIA + ESPLENOMEGALIA + LEUCOSTASE** (cefaleia, turvação visual, hipoxemia, dispneia, priapismo) **+ SEM INFECÇÃO + PODE EVOLUIR PARA LMA (CRISE BLÁSTICA)** em estágios terminais

Diagnóstico

- Clínica + cromossomo PH (não é patognomônico)

Tratamento

- **MESILATO DE IMATINIBE** (remissão citogenética)
- Se não responder: transplante MO

LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA (LLC)

Introdução

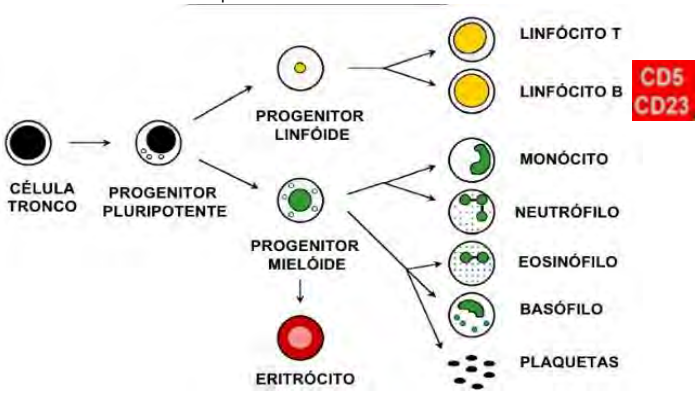
É A LEUCEMIA MAIS FREQUENTE (2x LMC) → "IDOSO COM LINFOCITOSE". HISTÓRIA FAMILIAR AUMENTA RISCO 8X! NÃO POSSUI CAUSAS BEM ESTABELECIDAS!

É a leucemia mais frequente de todas! LLA na infância, LMA e LMC no adulto e LLC no idoso! A leucemia mais frequente é a leucemia do idoso!

Patogenia

CLONE LINFOCÍTICO MADURO → PLASMÓCITO → INFECÇÃO → ACÚMULO DE LINFÓCITOS CD5 E CD23.

Trata-se de uma leucemia da linhagem linfocítica! Perceba que não existem granulócitos e plaquetas na jogada! É uma leucemia crônica, indolente, arrastada, assintomática, onde o paciente começa a acumular linfócitos maduros neoplásicos! A LLC representa um clone linfocítico da linhagem B (linfócitos B maduros neoplásicos). E qual vai ser o achado típico desse vovô? É uma linfocitose absurda no sangue periférico! E tem alguma diferença desse linfócito B neoplásico para o normal? Tem! Esse linfócito não se diferencia em plasmócito! Aqui não há geração de imunoglobulina! O processo infeccioso é um dos principais mecanismos de óbito nesses pacientes!



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

LINFÓCITO B NEOPLÁSICO → EXPRESSÃO DE CD5 E CD23 NA SUPERFÍCIE!

Lembra daquele exame de imunofenotipagem? Poisé... Esse linfócito B neoplásico expressa na sua superfície vários tipos de CD's, mas os mais importantes são o CD5 e o CD23. Principalmente o CD5! Esses são os que você tem que saber para a prova!

Clínica e Laboratório

IDOSO COM LINFOCITOSE → GRANDE LINFOCITOSE + ADENOMEGALIA (principalmente CERVICAL) E HEPATOESPLENOMEGALIA (40%) + ANEMIA E PLAQUETOPENIA | INFECÇÕES SÃO COMUNS POR HIPOGAMAGLOBULINEMIA! | ASTENIA, FEBRE, SUDORESE NOTURNA E PERDA PONDERAL TAMBÉM OCORREM!

Como o avançar da doença esse paciente evolui com uma grande linfocitose! Em prova de residência, sempre que você estiver diante de um paciente idoso com linfocitose, até que se prove o contrário, do primeiro ao décimo diagnóstico, temos que pensar em LLC! Linfoma não causa isso... Idoso não faz mononucleose infecciosa para ter linfocitose... Se pintar isso, numa questão, acabou! É LLC! E esses linfócitos caem na corrente sanguínea (leucemização) e infiltram gânglios e órgãos, como fígado e baço! E, por fim, acabam ocupando espaço na medula óssea e determinando anemia e plaquetopenia! Quando o paciente tem esses achados, com certeza está grave e já possui LLC há bastante tempo...

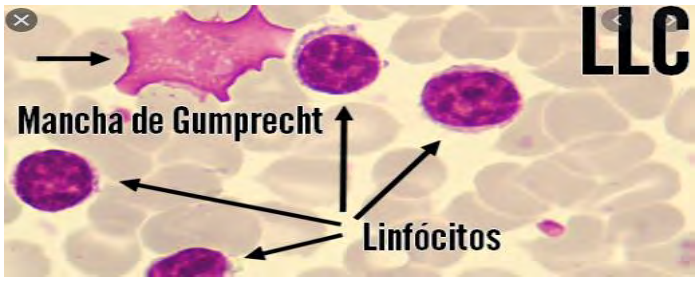
ATENÇÃO!

Os linfonodos cervicais inicialmente são pequenos e de consistência elástica, sugerindo benignidade, mas podem evoluir para um aumento de tamanho e confluência, apresentando-se posteriormente como grandes massas cervicais! Não é raro que esses linfonodos apresentem CUCLOS de aumento e redução de tamanho, sem, contudo, desaparecer.

Diagnóstico

(1) LINFOCITOSE > 4.000 (ou 5.000) NO SANGUE PERIFÉRICO + **30% DE LINFÓCITOS ("AMASSADOS OU EM CESTA | MANCHAS DE GUMPRECHT") NA MO** (aspirado + biópsia).

A confirmação diagnóstica da LLC é bem simples! O paciente apresenta uma linfocitose absurda no sangue periférico (superior a 10.000). E aí, você diante de um paciente idoso e com linfocitose, vai atrás da medula óssea e faz um aspirado. Quando faz, nota que existem mais de 30% de linfócitos (o normal é até 10%). Nesses casos, estamos diante de um caso de LLC!



(2) CD5 POSITIVO (em casos duvidosos). Outras referências acrescentam CD19, 20 e 23.

Uma vez caiu uma questão maldosa dizendo que o paciente tinha 45% de linfócitos na MO, mas tinha 8.000 de linfocitose no sangue periférico. Nesse caso, o diagnóstico não está confirmado! Devemos solicitar imunofenotipagem em busca do CD5.

Evolução

SOBREVIDA MÉDIA: 4-5 ANOS (depende do estadiamento)

O mais difícil da LLC está aqui! É a única leucemia que tem estadiamento... É o estadiamento de RAI e tem que saber para a prova!

ESTADIAMENTO DE RAI:

E0: **SÓ LINFOCITOSE**
E1: **ADENOMEGALIA**
} ***Sobrevida média: > 10 anos***

A sobrevida é excelente! Esse paciente deve morrer de outra coisa... Nem vale a pena prescrever a QT! Em geral não tratamos!

E2: **HEPATOESPLENOMEGALIA** } ***Sobrevida média: 6 anos***

A partir daqui a gente já trata o paciente!

E3: **ANEMIA (HB < 11)**
E4: **PLAQUETOPENIA (< 100.000)**
} ***Sobrevida média: 2 anos***

Se estiverem presentes em prova, indicam péssimo prognóstico! A anemia pode ser hipoproliferativa, por ocupação medular; ou hiperproliferativa, por destruição periférica autoimune → anemia hemolítica Coombs direto positivo (por anticorpos quentes IgG) e PTI. É importante diferenciar os dois grupos, pois os casos autoimunes respondem a terapia com corticoides e não têm influência no prognóstico.

ESTADIAMENTO DE BINET

A: Acometimento de até 2 "áreas linfoides" → Sobrevida > 10 anos
B: Acometimento de 3 ou + "áreas linfoides" → Sobrevida = 7 anos
C: Presença de anemia com hB < 10 OU plaquetopenia < 100.000 (independente do número de áreas linfoides acometidas) → Sobrevida = 2 anos

(*) Áreas linfoides: cadeias linfoides cervical, axilar, inguinal, baço e fígado.

Tratamento

RAI ≥ 2: QT (FLUDARABINA + RITUXIMAB)

Os estágios E0 e E1 apresentam melhor prognóstico e não necessitam de tratamento específico. É só a partir do estágio 2 que nós temos tratamento específico! As drogas específicas não costumam cair, mas segue aí...

- Não cura, visa o aumento de sobrevida e o alívio dos sintomas.
- **O INÍCIO DE QT ESTÁ INDICADO APENAS NOS PACIENTES SINTOMÁTICOS OU ENTÃO NOS ESTÁGIOS AVANÇADOS DA DOENÇA.**
- As drogas clássicas são fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe, além de drogas novas como ibrutinibe e venetoclax.
- **O TMO ALOGÊNICO NÃO TEM BOM RESULTADO.**
- **CORTICOSTEROIDES SÃO USADOS PARA PTI E AHAI ASSOCIADAS A LLC.**

Leucemia Linfoide Crônica

Conceitos

- "Linfócito B que não vira plasmócito"

Clínica

- IDOSO + ANOMEGALIA + ESPLENOMEGALIA + INFECÇÕES DE REPETIÇÃO (pp por encapsulados) + ASSOCIAÇÃO COM PTI e AHAI

Diagnóstico

- > 4.000 de linfócitos B CD5 (tem que ter na MO também p/ ≠ linfoma)

Tratamento

- Suporte + QT paliativa se "penias" + corticoide se PTI ou AHAI

(*) Atenção

- Existe o risco de transformação em LINFOMA NÃO HODGKIN AGRESSIVO (como o linfoma B difuso de grandes células), com péssimo prognóstico: é a **SÍNDROME DE RICHTER.**

(*) Sugere-se que os portadores de LLC apresentam **RISCO AUMENTADO DE OUTRAS NEOPLASIAS, COMO PELE, PULMÃO, MAMA, PRÓSTATA E CÓLON,** por razões indefinidas.

Detalhes...

Cerca de 40-50% dos pacientes também têm alterações citogenéticas, sendo a mais comum a **DELEÇÃO DO BRAÇO LONGO DO CROMOSSOMO 13 – DEL(13q).** As alterações associadas a pior prognóstico são a del(11q) e a del (17p). A trissomia do 12, a del(13q) e o cariótipo normal são indicativos de melhor prognóstico. **OUTRO IMPORTANTE INDICADOR DE MAU PROGNÓSTICO É A IGVH < 2% → OU SEJA, OS CASOS COM IGHV (região variável da cadeia pesada de imunoglobulina) NÃO MUTADOS SÃO DE PIOR PROGNÓSTICO!**

As mutações mais comuns são SF3B1, NOTCH1, MYD88, ATM e TP53.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Resumão...

Leuc. Agudas	LMA	LLA
IDADE	ADULTOS	CRIANÇAS
PATOGENIA	MUTAÇÃO ➡ BLOQUEIO (BLASTOS MIELOIDES)	MUTAÇÃO ➡ BLOQUEIO (BLASTOS LINFOIDES)
CLÍNICA e LABORATÓRIO	CLOROMA HIPERPLASIA GENGIVAL CIVD Neutropenia (com leucocitose)	ADENOMEGALIAS INVASÃO SNC TESTÍCULOS Neutropenia (com linfocitose)
DIAGNÓSTICO	ASPIRADO + BX (20% BLASTOS)	ASPIRADO + BX (20% BLASTOS)
IMUNOFENOTIPAGEM	CD 3433-1413	CD 10 19 20
CITOGENÉTICA	t(8;21): M2, t(15;17): M3 Inv(16): M4	Hiperploidia t(12;21)
CURA	30-50%	85%

Leuc. Crônicas	LMC	LLC	Pilosa
IDADE	ADULTO	IDOSO	ADULTO / HOMEM (5:1)
CLONE LEUCÊMICO	GRANULÓCITOS (BASO / EOSIN.)	LINFÓCITOS CD5/23	CÉLULAS PILOSAS
ESPLENOMEGALIA	SIM	SIM	SIM
CITOGENÉTICA TÍPICA	Ph t(9;22)	NÃO	NÃO
PRINCIPAL MECANISMO DE ÓBITO	CRISE BLÁSTICA	INFECÇÃO	INFECÇÃO (BK)
MARCO LABORATORIAL	LEUCOCITOSE	LINFOCITOSE	MONOCITOPENIA
CURA	> 90%	40-70%	80%

LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS/TRICOLEUCEMIA

1% DAS LEUCEMIAS. MAIS COMUM NO SEXO MASCULINO (5:1).

É rara... Acomete mais adultos, do sexo masculino, em torno dos 50 anos. Homem não tem cabelo... O clone neoplásico é derivado do linfócito B e seu citoplasma apresenta projeções, vilosidades, 'cabelos'... Essas células são responsáveis por liberar fatores que provocam a fibrose da MO!

MIELOFIBROSE (MO SECA) → ASPIRADO DE MO "SECO" + BX com MO HIPERCELULAR (a custa principalmente de células neoplásicas) PRECISA DE BIÓPSIA PARA O DIAGNÓSTICO + MONOCITOPENIA < 100 (MARCO DA DOENÇA/IMPORTANTE RELAÇÃO COM TUBERCULOSE) + ESPLENOMEGALIA DE GRANDE MONTA (desconforto abdominal) + SINTOMAS INESPECÍFICOS DE PANCITOPENIA (febre, astenia, sangramento...) + LINFOCITOSE RELATIVA (à custa de células pilosas) + TRAP POSITIVA (análise citoquímica mostra coloração da fosfatase ácida resistente ao tartarato).

As células pilosas secretam fatores que provocam a fibrose da medula óssea! Lembra que eu falei que na leucemia o diagnóstico é sempre feito com aspirado + biópsia? Aqui o aspirado é seco! A gente tem mielofibrose... Eu preciso da biópsia para fazer esse diagnóstico! Outra: uma das principais características dessa doença é a monocitopenia! E isso tem um impacto muito grande no Brasil... A monocitopenia pode propiciar o surgimento de tuberculose! Esse estado monocitopênico adora reativar um foco de tuberculose latente, adora ativar micobactéria... Além disso, também temos esplenomegalia de grande monta (por causa de infiltração). Aliás, repare que todas as leucemias cursam com esplenomegalia, seja ela aguda ou crônica.

Outros achados comuns: sintomas inespecíficos de **PANCITOPENIA** (febre, astenia, sangramento), desconforto abdominal por esplenomegalia, linfocitose relativa (a custa de células pilosas). A biópsia de MO está hipercelular, à custa, principalmente, das células neoplásicas (que são da linhagem dos linfócitos B).

TRATAMENTO: CLADRIBINA 7 DIAS IV. HÁ REMISSÃO COMPLETA EM 95% DOS CASOS. EXCELENTE PROGNÓSTICO! O rituximabe tem sido estudado para as recidivas.

"Assim que der o diagnóstico, interne o paciente e inicie o tratamento! A remissão completa é esperada em mais de 80% dos casos, ainda mais se tratando de um câncer raro."

2. OUTRAS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS

Policitemia Vera

Conceitos:

- É caracterizada pela **PRESENÇA DE CLONES NEOPLÁSICOS DA LINHAGEM ERITROIDE QUE SÃO CAPAZES DE SE PROLIFERAR MESMO SEM O ESTÍMULO DA EPO**. Tal fato leva a um aumento importante no número de hemácias circulantes. O paciente típico é um **HOMEM COM MAIS DE 50 ANOS DE IDADE.** A doença é rara (2:100.000)
- **"PANCITOSE"**

Na prova, provavelmente não vão colocar somente as hemácias aumentadas! Leucócitos e plaquetas também devem estar elevados.

Clínica:

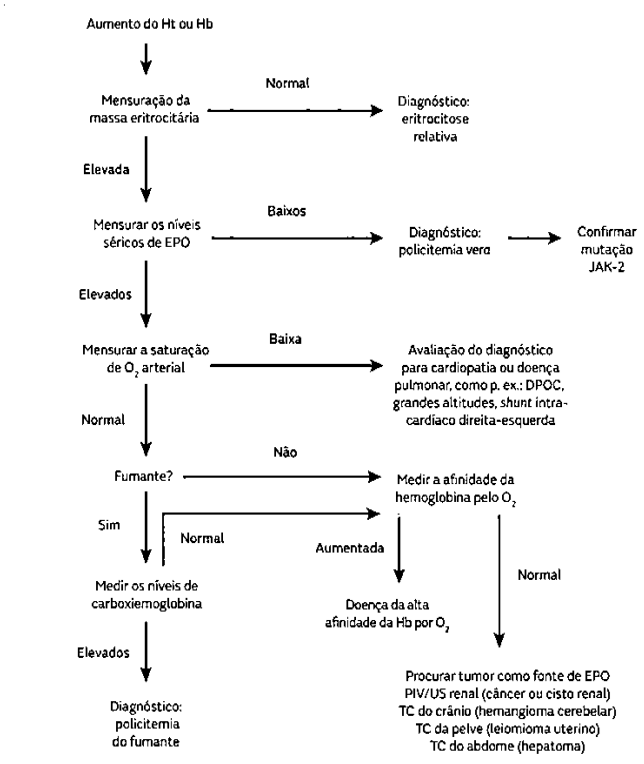
- Atenção: muitos pacientes podem ser assintomáticos, sendo diagnosticados a partir de um hemograma de rotina.
- **PRURIDO*** (pela histamina dos basófilos em excesso) **+ HEPATOESPLENOMEGALIA + "PANCITOSE" + SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDADE + EVENTOS TROMBÓTICOS (principal causa de morte) + HAS (os pacientes geralmente são hipervolêmicos) + ÚLCERA PÉPTICA** (também pelo aumento de histamina) + **PLETORA FACIAL E CONJUNTIVAL + DILATAÇÃO DE VASOS RETINIANOS** (pelo excesso de hemácias) + **ERITROMELALGIA** (queimação e eritema palmar e plantar/não é patognomônico) **+ ERITROCIANOSE DE EXTREMIDADES + GOTA/NEFROLITÍASE** (o alto turnover eritrocitário pode levar a hiperuricemia) **+ ELEVAÇÃO DE B12** (aumento dos níveis que transcobalamina, proteína que aumenta a absorção ileal de B12).

(*) 2 causas de prurido crônico: policitemia vera e linfoma

Diagnóstico:

- **1º passo:** afastar hemoconcentração medindo a **massa eritrocitária** (radioisótopo). Dengue, desidratação, hipóxia/tabagismo, etc, podem causar hemoconcentração.
- **2º passo:** afastar hipoxemia (sat < 92%) com **gasometria arterial** (diagnóstico diferencial com DPOC) e **documentar REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE EPO** (diferencia das outras causas "fisiológicas", como hipoxemia por tabagismo, onde a EPO está aumentada).
- **3º passo:** clínica + **MUTAÇÃO JAK-2** (não é patognomônica → pode ser encontrada na trombocitemia essencial, por exemplo)

Abordagem do Paciente com Eritrocitose:



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS – POLICITEMIA VERA	
POLYCYTHEMIA VERA STUDY GROUP	**OMS (2016)**
MAIORES - Massa eritrocitária aumentada - SatO2 > 92% - Esplenomegalia	**MAIORES** - Hb > 16,5 ou Ht > 49% em homens; Hb > 16 ou Ht > 48% em mulheres; ou massa eritrocitária aumentada - BX de MO mostrando hipercelularidade de toda a linhagem mieloide (panmielose) - Presença de mutação JAK2
MENORES - Leucocitose > 12k - Trombocitose > 400k - FA leucocitária > 100 (na ausência de infecção ou febre) - Vitamina B12 > 900 **(*) Para o diagnóstico:** 3 maiores ou 2 maiores + 2 menores	**MENORES** - EPO sérica abaixo do valor de referência **(*) Para o diagnóstico:** 3 maiores ou os 2 primeiros maiores + 1 menor. Alternativamente, pode ser dado sem biópsia de MO, com a presença sustentada de Hb > 16,5 ou Ht > 55,5% em homens, ou Hb > 16,5 ou Ht > 49,5% em mulheres, associada à mutação do JAK2 e ao critério menor.

Complicações:

- **MIELOFIBROSE COM METAPLASIA MIELOIDE:** deve-se a produção de fatores ativadores de células neoplásicas, levando a fibrose da MO. Os precursores das células sanguíneas são então "expulsos" da MO e se depositam em órgãos como o baço. Causa de esplenomegalia de grande monta.
- **TRANSFORMAÇÃO EM LEUCEMIA AGUDA** (LMA + frequente). É a segunda principal causa de morte.

Tratamento:

NÃO CURA, mas reduz sintomas e PROLONGA SOBREVIDA (> 10 anos). O único tratamento potencialmente curativo, o TMO de células hematopoiéticas, ainda está em estudo.

- **FLEBOTOMIAS (100-500ml/dia) DE REPETIÇÃO** (alvo: ht < 45% em homens e < 42% em mulheres → a retirada de 500ml de sangue deve baixar o ht em cerca de 3% → também objetiva causar uma leve deficiência de ferro, que evita uma reexpansão acelerada da massa eritrocitária → ou seja, esses pacientes frequentemente apresentam microcitose e hipocromia discretas devido à ferropenia).
- Se pacientes com ALTO RISCO DE TROMBOSE (idade > 60 anos, trombose prévia), fazer a TERAPIA MIELOSSUPRESSORA com **HIDROXIUREIA/ANAGRELIDA**.
- **FÓSFORO RADIOATIVO** (se liga na hemácia e a destrói por irradiação) é tão eficaz quanto a flebotomia e a terapia mielossupressora, mas tem como efeito adverso o risco aumentado de leucemia aguda, sendo deixado de lado atualmente, particularmente nos pacientes jovens.
- **AAS EM DOSE BAIXA** p/eritromelalgia.
- Para o prurido, anti-histamínicos, fototerapia, danazol e inferferon alfa são opções. Existem estudos demonstrando pequeno benefício dos ISRS, como a fluoxetina.
- **RUXOLITINIBE (INIBIDOR DA JAK2)** começou a ser utilizado recentemente, com resultados bastante promissores.

Trombocitemia Essencial

Clínica:

- PLAQUETAS > 500.000 + ESPLENOMEGALIA (!!!)

- TROMBOSE + SANGRAMENTO + ERITROMELALGIA + ANISOCITOSE PLAQUETÁRIA/MEGATROMBÓCITOS

Pode sangrar ou trombosar! Isso vai depender da qualidade da plaqueta que está sendo gerada! Existem os dois extremos! É interessante observar que as trombocitoses até 1 milhão costumam ser assintomáticas. A partir dessa contagem podem ocorrer tromboses (arteriais > venosas), sangramentos, cefaleia, distúrbios visuais, eritromelalgia...

- ESPLENOMEGALIA E ALTERAÇÕES PLAQUETÁRIAS (ANISOCITOSE, MEGATROMBÓCITOS) SÃO COMUNS!

Diagnóstico:

- **EXCLUSÃO! REQUER AUSÊNCIA DO CROMOSSOMO PH E MASSA ERITROCITÁRIA NORMAL.** Lembre-se que a principal causa de trombocitose é a REATIVA, que pode se dever a infecções, neoplasias, hemorragias, ferropenia, etc.
- Também pode haver **MUTAÇÃO DE JAK-2, CALR OU MPL.** A mutação ajuda a diferenciar da trombocitemia reativa.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL (OMS 2016)
MAIORES - Plaquetas > 450k - BX de MO evidenciando proliferação principalmente da linhagem megacariocítica, sem aumento importante das demais linhagens - Não preenchimento de critérios para demais síndromes mieloproliferativas - Presença de mutação do JAK2, CALR ou MPL
MENOR - Presença de um marcador clonal ou ausência de evidências que sugiram trombocitose reativa **(*) Para o diagnóstico:** 4 maiores ou 3 primeiros maiores + 1 menor

Tratamento:

- PROGNÓSTICO BOM! A sobrevida média desses pacientes é semelhante à da população geral**. O TRATAMENTO MIELOSSUPRESSOR É RECOMENDADO EM PACIENTES COM IDADE > 60 ANOS, HISTÓRIA DE TROMBOSE OU PLAQUETAS > 1.5 MILLHÃO.**
- **HIDROXIUREIA** (reduz todas as linhagens sanguíneas) > **ANAGRELIDA** (reduz mais especificamente as plaquetas) + **AAS em doses baixas para eritromelalgia** (somente se plaqueta < 1 milhão. Acima disso aumenta risco de sangramento por disfunção plaquetária).

Não adianta fazer flebotomia porque a plaqueta tem meia-vida muito curta! É diferente da hemácia, que dura 120 dias!

Fibrose de MO

Definições?

AQUI O CLONE NEOPLÁSICO SECRETA CITOCITAS QUE CAUSAM A FIBROSE DA MEDULA ÓSSEA!

- Quando primária: **metaplasia mieloide agnogênica**
- Quando secundária (benzeno, irradiação): **mieloftise**

Dificilmente vamos encontrar o termo 'fibrose de MO' na hora da prova. Fique atento para esses nomes.

> Leucemias agudas.
> Leucemia mieloide crônica.
> Leucemia de células pilosas.
> Linfomas.
> Mieloma múltiplo.
> Mielodisplasia.
> Carcinomas metastáticos.
> Policitemia *vera*.
> Mastocitose sistêmica.
> Infecção pelo HIV.
> Hiperparatireoidismo.
> Osteodistrofia renal.
> Lúpus eritematoso sistêmico.
> Tuberculose.
> Deficiência de vitamina D.
> Exposição ao dióxido de tório.
> Síndrome da plaqueta cinza.

- NESSA DOENÇA, OCORRE FIBROSE DA MO E OS PRECURSORES DAS CÉLULAS SANGUÍNEAS VÃO SE INSTALAR EM OUTROS ÓRGÃOS CAPAZES DE SEDIAR A HEMATOPOIESE, COMO O FÍGADO E O BAÇO (metaplasia mieloide ou hematopoiese extramedular).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Características?

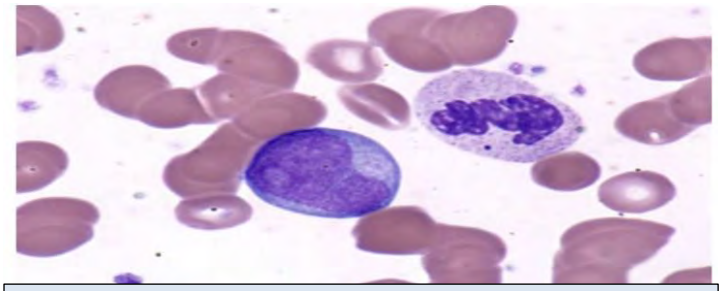
- **PANCITOPENIA + MEGALIAS*** (espleno/hepato/linfonodo) na tentativa de eritropoiese extramedular. **DOR ABDOMINAL E PLENITUDE PÓS-PRANDIAL** ocorrem secundárias a esplenomegalia de grande monta. Queixas inespecíficas, como **FADIGA, ASTENIA E PERDA PONDERAL** também ocorrem. Até 20% desses pacientes evoluem com **HIPERTENSÃO PORTA SINTOMÁTICA.**

(*) Esse é o clássico, mas na verdade o hemograma pode ser extremamente variável. Anemia, leucocitose e trombocitose são encontradas em pouco mais da metade dos pacientes. Leucopenia e plaquetopenia são comumente encontradas quando há esplenomegalia de grande monta, predispondo o paciente a infecções e sangramento

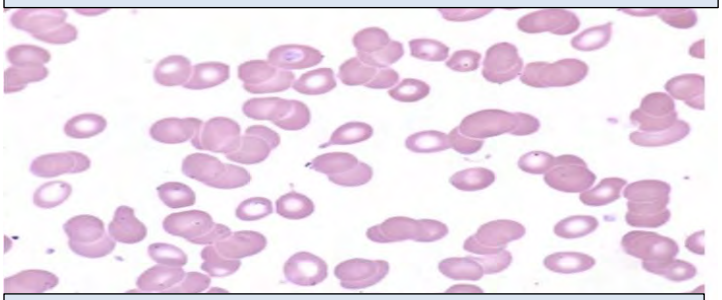
- **TUMORES HEMATOPOIÉTICOS**, inclusive no SNC, podem ocorrer. Quando fígado e baço ficam "lotados", as células podem se instalar em diversos lugares, inclusive no SNC, cavidade pleural, peritônio...

No sangue periférico...

- **HEMÁCIAS EM LÁGRIMA (DACRIÓCITOS)**
- **LEUCOERITROBLASTOSE** (células jovens no sangue periférico)



Células Jovens na Periferia



Hemácias em Lágrima

Diagnóstico?

- **LEUCOERITROBLASTOSE + HEMÁCIAS EM LÁGRIMA BIÓPSIA DE MO COM MIELOFIBROSE (O ASPIRADO É SECO).**
- A MUTAÇÃO JAK2 É ENCONTRADA EM 50% DOS PACIENTES!
- Existem diversas alterações cromossômicas descritas, mas nenhuma é específica da doença.
- São fatores de mau prognóstico: idade > 65 anos, ocorrência de sintomas constitucionais (perda ponderal > 10%, febre, sudorese noturna), hemoglobina < 10, leucócitos > 25.000 e blastos circulantes > 10%.

Tratamento?

O tratamento não cura, mas reduz sintomas e prolonga a sobrevida! Na verdade, o único tratamento potencialmente curativo é o **TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS**, indicado para os pacientes mais jovens (< 70-75 anos) que apresentem pelo menos 2 dos fatores de mau prognóstico citados acima. Pacientes com apenas um fator de risco teoricamente não se beneficiam.

- Anemia: androgênios, corticoide
- Leucocitose, trombocitose, esplenomegalia: hidroxiureia
- Esplenomegalia, tumor hematopoiético: RT.
- As novas terapias que estão em estudo incluem o etanercept e o imatinibe.

Mielodisplasia

Patogênese:

- Presença de clone defeituoso de células hematopoiéticas, levando a uma maturação defeituosa das mesmas (mielodisplasia), marcada por hematopoiese ineficaz e presença variável de blastos (< 20%). Potencial para evoluir para LMA.

Quadro Clínico:

- INESPECÍFICO e muito parecido com as **LEUCEMIAS AGUDAS,** porém geralmente **MENOS PRONUNCIADO.**

- Hepatoesplenomegalia e linfadenopatia SÃO INCOMUNS, a não ser nos pacientes com "leucemia mielomonocítica crônica" (um subtipo da mielodisplasia).

- Pelo menos **50% SÃO ASSINTOMÁTICOS AO DIAGNÓSTICO.**

- Cerca de 14% apresentam manifestações **AUTOIMUNES** associadas, com destaque para vasculite cutânea e artrite monoarticular.

Características:

- **IDOSO + CITOPENIAS (leucopenia em 50% e plaquetopenia em 25%) com maior predisposição a infecções + CÉLULAS ANORMAIS (sideroblastos em anel, plaquetas gigantes, eliptócitos, acantócitos, anomalia pseudo Pelger-Huet, corpúsculos de Dohle...)**

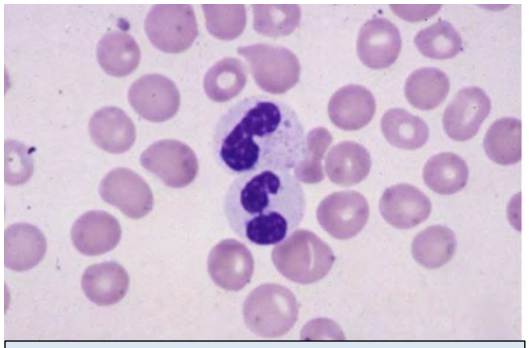
"Vovô que tem anemia e ninguém consegue descobrir o motivo! Se anemia refratária no idoso, pensar em mielodisplasia!"

ALTERAÇÕES NA MEDULA ÓSSEA
- Megalobastose (precursores eritroides com maturação núcleo-citoplasma alterada) - Diseritropoiese (eritroblastos com morfologia alterada) - **SIDEROBLASTOS EM ANEL** - **LOCALIZAÇÃO ANORMAL (CENTRAL) DE PRECURSORES MIELOIDES** - Maturação mieloide incompleta e/ou desproporcional - Maturação de megacariócitos (precursores das plaquetas) alterada - **HIPOGRANULAÇÃO DE LINHAGEM MIELOIDE E/OU MEGACARIOCÍTICA**
ALTERAÇÕES NO SANGUE PERIFÉRICO
- Hemácias displásicas: macrovalócitos, eliptócitos, acantócitos, estomatócitos, hemácias em lágrima, com pontilhado basofílico, com corpúsculos de Pappenheimer. - **LEUCÓCITOS DISPLÁSICOS: NEUTRÓFILOS HIPOSSEGMENTADOS, HIPOGRANULARES, COM ANOMALIAS DE PELGER-HUET.** - **PLAQUETAS DISMÓRFICAS: GIGANTES, HIPOGRANULARES.**

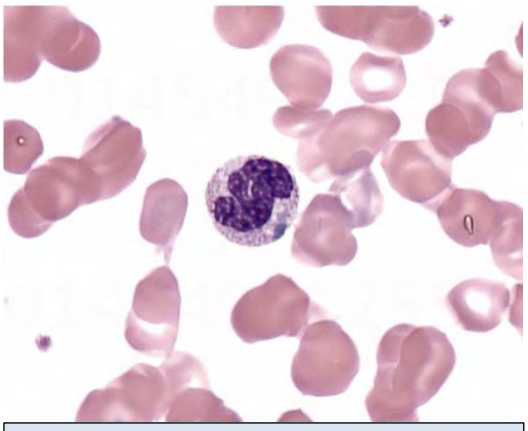
Diagnóstico:

- Citopenias + células anormais + **< 20% DE BLASTOS NA MO. MO geralmente normo ou hipercelular, porém hipocelular em cerca de 20% dos casos. Pode haver sideroblastos em anel. A presença de ≥ 20% de blastos define como LMA secundária a mielodisplasia. Anemia é quase regra, geralmente normo ou macrocítica (sem reticulocitose).**
- O diagnóstico diferencial inclui infecção pelo HIV; deficiências de B12, folato ou cobre. É importante excluir tais condições! No caso de encontro de sideroblastos em anel, prova terapêutica com piridoxina pode ser feita.

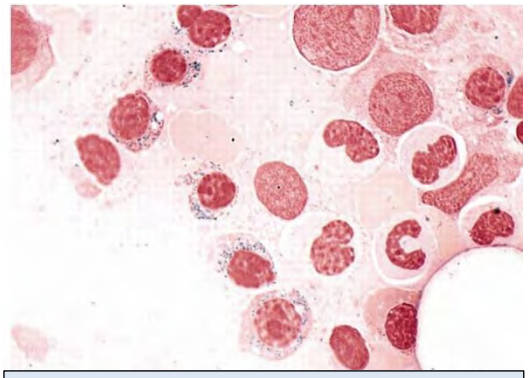
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina



Anomalia Pseudo Pelger-Huet



Corpúsculos de Dohle



Sideroblastos em Anel

Classificação:

MIELODISPLASIAS - CLASSIFICAÇÃO FAB
1. **ANEMIA REFRATÁRIA (RA):** < 5% de blastos mieloides na MO e < 15% de sideroblastos em anel na MO
2. **ANEMIA REFRATÁRIA COM SIDEROBLASTOS EM ANEL (RARS):** < 5% de blastos mieloides na MO e > 15% de sideroblastos em anel na MO
3. **ANEMIA REFRATÁRIA COM EXCESSO DE BLASTOS (RAEB):** 5-20% de blastos mieloides na MO
4. **ANEMIA REFRATÁRIA COM BLASTOS EM TRANSFORMAÇÃO (RAEB-T):** 20-30% de blastos mieloides na MO
5. **LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA (CMML):** < 20% de blastos mieloides na MO e > 1.000 monócitos no sangue periférico
(*) Pela FAB, consideramos o diagnóstico de LMA a partir de 30% de blastos na MO. Observe que um paciente com RAEB-T pela FAB já seria considerado portador de LMA pela OMS.

Classificação – Mielodisplasias (OMS 2016)

Nome	Lin. Displásic	Cito penias	Sidero em anel	% blasto MO (BM) e sangue (PB)	Citogenética
MDS com displasia unilinhagem (MDS-SLD)	1	1 ou 2	< 15%/< 5%†	BM < 5%, PB < 1%, sem bastonetes de Auer	Qualquer, desde que não preencha critérios para deleção do 5q
MDS com displasia multilinhagem (MDS-MLD)	2 a 3	1 a 3	< 15%/< 5%†	BM < 5%, PB < 1%, sem bastonetes de Auer	Qualquer, desde que não preencha critérios para deleção do 5q
MDS com Sideroblastos em Anel (MDS-RS)					
MDS-RS com displasia unilinhagem (MDS-RS-SLD)	1	1 ou 2	≥ 15%/≥ 5%†	BM < 5%, PB < 1%, sem bastonetes de Auer	Qualquer, desde que não preencha critérios para deleção do 5q
MDS-RS com displasia multilinhagem (MDS-RS-MLD)	2 a 3	1 a 3	≥ 15%/≥ 5%†	BM < 5%, PB < 1%, sem bastonetes de Auer	Qualquer, desde que não preencha critérios para deleção do 5q
MDS com deleção isolada do braço longo do cromossomo 5 [del(5q)]	1 a 3	1 ou 2	Qualquer	BM < 5%, PB < 1%, sem bastonetes de Auer	del(5q) isolada ou associada a uma anormalidade adicional [exceto -7 ou del(7q)]
MDS com Excesso de Blastos (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0 a 3	1 a 3	Qualquer	BM 5-9% ou PB 2-4%, sem bastonetes de Auer	Qualquer
MDS-EB-2	0 a 3	1 a 3	Qualquer	BM 10-19% ou PB 5-19%, ou bastonetes de Auer	Qualquer
MDS Inclassificável (MDS-U)					
Com 1% de blastos	1 a 3	1 a 3	Qualquer	BM < 5%, PB = 1%,Δ sem bastonetes de Auer	Qualquer
Com displasia unilinhagem e pancitopenia	1	3	Qualquer	BM < 5%, PB < 1%, sem bastonetes de Auer	Qualquer
Baseada em anormalidade citogenética definidora	0	1 a 3	< 15%‡	BM < 5%, PB < 1%, sem bastonetes de Auer	Anormalidade definidora de MDS
Citopenia refratária da infância	1 a 3	1 a 3	Nenhum	BM < 5%, PB < 2%	Qualquer

Tratamento:

- Suporte/QT/TX (casos selecionados). O prognóstico é ruim.
- TMO alogênico em casos selecionados (idade < 60 anos + boas condições clínicas).

Vide abaixo os fatores prognósticos.

Prognóstico Favorável:

- Cariótipo normal, deleção 5q, deleção 20q
- Percentual de blastos na MO < 5%
- Displasia eritroide apenas (anemia isolada)

Prognóstico Desfavorável:

- Percentual de blastos na medula > 5%
- Displasia multilinhagem (bi ou pancitopenia)
- Localização anormal de precursores imaturos (ALIP) na biópsia de MO
- Imuno-histoquímica positiva para CD34+
- Anomalias cromossômicas complexas, deleção 7q, trissomia 8, monossomia 7
- Idade avançada
- Mutações EZH2, TP53, RUNX1, ASXL1

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

EXTRA

Aplasia de MO (ou Anemia Aplásica)

Definições?

- Consiste em uma **LESÃO EM CÉLULA TRONCO** (de forma primária ou secundária por benzeno, radiação, etc).

Características?

- **PANCITOPENIA E MAIS NADA!**
- Não há esplenomegalia, hepatomegalia ou linfadenopatia!
- Em biópsia: **INFILTRAÇÃO GORDUROSA**

Tratamento?

- Se < 45 anos: transplante alogênico de MO (de doador compatível)
- Se > 45 anos: imunossupressão

Proliferação Celular NÃO Blástica (Células Maduras)

O que pode ser?

- Por aumento de **HEMÁCIAS**: policitemia vera
- Por aumento de **PLAQUETAS**: trombocitemia essencial
- Por aumento de **GRANULÓCITOS**: leucemia mieloide crônica
- Por aumento de **LINFÓCITOS**: leucemia linfoide crônica

Quem compõe a SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVA?

- Policitemia vera, trombocitemia essencial e LMC
- Grande dado clínico: **ESPLENOMEGALIA**

ATENÇÃO!

A principal causa de ELEVAÇÃO DE PLAQUETAS É A REATIVIDADE! Vários fatores podem gerar trombocitose (infecções, neoplasias, etc)

Quem compõe a SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVA?

- LLC
- Grande dado clínico: **ADENOMEGALIA**

3. TRANSPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS

Indicações

Em termos práticos, o transplante de células hematopoiéticas (termo correto) é oferecido basicamente com 2 intuitos:

- Substituir uma medula anormal não associada a neoplasia hematológica;
- Tratar uma neoplasia hematológica, por permitir que doses maiores de terapia mieloablativa possam ser empregadas.

Tipos de Transplante

Existem 2 tipos principais: o alogênico e o autólogo.

- **ALOGÊNICO:** as células-tronco são advindas de um doador externo, compatível com o receptor.
- **AUTÓLOGO:** as células-tronco do próprio receptor são captadas por aférese e guardadas como um "estoque". O paciente passa a se submeter, então, a uma RT ou QT que pode destruir completamente sua medula. Ao término da terapia, as células do estoque podem ser utilizadas para renová-la. Note que aqui não há problemas de compatibilidade! Dessa forma, não há necessidade de imunossupressão, sendo as complicações muito menores. A eficácia, entretanto, é menor - durante a aférese, as vezes células defeituosas (ex: clone neoplásico) também são captadas conjuntamente. Os pacientes que se submetem ao transplante autólogo geralmente são aqueles que não podem se submeter ao alogênico (por idade avançada, condição clínica ou falta de doador compatível).

Compatibilidade

- Existe a possibilidade da "medula" que você transplantou não reconhecer o corpo como seu dono (self), passando a atacá-lo. Assim como em outros transplantes, existe o conceito de **HISTOCOMPATIBILIDADE.** O sistema imune reconhece as células do próprio corpo através de proteínas expressas nas membranas das células, conhecidas como complexo de histocompatibilidade (HLA). Para o sucesso do transplante, a compatibilidade entre os HLA do receptor e do doador deve ser a mais completa possível. Isso é determinado através de testes sorológicos!
- Primeiramente sempre buscamos por doadores consanguíneos na família do paciente. A probabilidade de um irmão ser compatível varia entre 25-30%. Em gêmeos idênticos é príxima de 100%.

Principais Reações Relacionadas à Histocompatibilidade

Doença do Enxerto-Contra-Hospedeiro

- É a complicação **MAIS FREQUENTE** e a que mais interfere na morbimortalidade dos pacientes. Pode ser classificada como **AGUDA** (instalação nos primeiros 3 MESES após o transplante) ou **CRÔNICA** (instalação APÓS OS 3 PRIMEIROS MESES). Consiste basicamente na **FALTA DE HISTOCOMPATIBILIDADE**, gerando um ataque mediado pelos linfócito T do doador.
- Os principais órgãos acometidos são a **PELE, INTESTINO e FÍGADO**. Costuma se manifestar com um **RASH ERITEMATOPAPULAR, ANOREXIA ASSOCIADA OU NÃO A DIARREIA, E AUMENTO DE TRANSAMINASES E BILIRRUBINAS**. O acometimento crônico do fígado pode levar à cirrose com padrão pós-sinusoidal. O tratamento consiste no emprego de glicocorticoides, globulina antimitócito, ou anticorpos monoclonais com células T.
- Os pilares da sua profilaxia são MTX + CICLOSPORINA ou TACROLIMUS associado ou não a CICLOSPORINA (apesar da profilaxia, é considerável a quantidade de pacientes que apresentam a doença).

OBS: uma das vantagens, entretanto, do transplante alogênico é o **EFEITO ENXERTO X TUMOR**. Como assim? O órgão transplantado gera uma resposta que também pode ser capaz de "atacar" uma célula defeituosa/tumoral (ex: blasto).

Falência do Enxerto

- Apesar do sucesso na maioria dos enxertos, em alguns casos, a medula nova para de funcionar ou mesmo nem começa a produzir células. Podemos ter diversas causas: **NÚMERO INSUFICIENTE DE CÉLULAS IMPLANTADAS, DANO CELULAR NO MANEJO EXTRACORPÓREO OU NO ARMAZENAMENTO, EXPOSIÇÃO CONTINUADA AOS AGENTES MIELOTÓXICOS, INFECÇÕES POR CMV OU HHV6, REJEIÇÃO (MIELOABLAÇÃO INCOMPLETA).**
- A abordagem inicial desses casos consiste na **REMOÇÃO DE QUALQUER DROGA POSSIVELMENTE MIELOTÓXICA E NA PROVA TERAPÊUTICA COM FATORES DE CRESCIMENTO PARA MEDULA.** Nos casos em que se suspeita de rejeição, a reinfusão do transplante costuma ser ineficaz a não ser que outro curso de condicionamento medular seja realizado.

Infecções

- Devido à síndrome de insuficiência medular gerada pelo próprio condicionamento medular, as infecções costumam ser uma complicação frequentes nesses pacientes. A profilaxia para as infecções bacterianas costuma ser empregada em todos aqueles que apresentam neutropenia. Segue abaixo as principais profilaxias:
  - ✓ **BACTÉRIAS: CEFTAZIDIME**
  - ✓ **FUNGOS: FLUCONAZOL**
  - ✓ **P. JIROVECI: SMZ + TMP**
  - ✓ **HSV E VZV: ACICLOVIR**
  - ✓ **CMV: GANCICLOVIR**
- A incidência das infecções costuma diminuir após a recuperação de função da nova medula. Os pacientes submetidos aos transplantes alogênicos permanecem com uma incidência mais elevada de complicações infecciosas já que existe a necessidade de manutenção da imunossupressão.
- Os patógenos mais comumente associados são as **BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS, ASPERGILLUS, CANDIDA e CMV.**

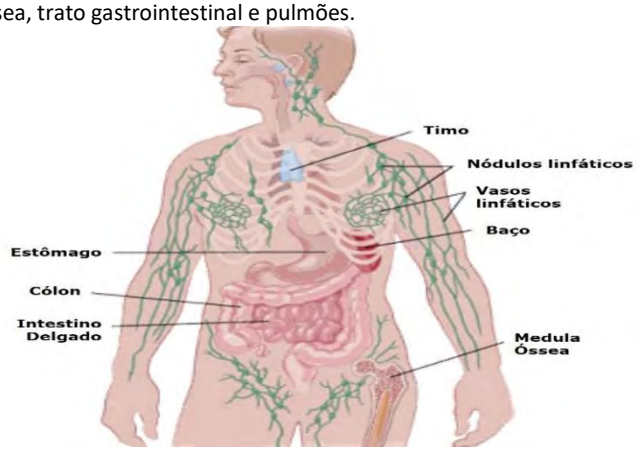
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. CONCEITOS INICIAIS

Introdução

- **COMPONENTES DO TECIDO LINFOIDE: LINFONODOS, LINFA, BAÇO, TIMO, AMÍGDALAS, MO, MALT, BALT, VALT**

- Os linfomas são na maioria dos casos tumores originados nos linfonodos, mas também podem ocorrer em baço, timo, amígdalas e algumas mucosas. Assim como as neoplasias não hematológicas, também podem apresentar "metástases", que neste caso são chamadas de "**COMPROMETIMENTO EXTRA-NODAL**", através de disseminação hematogênica por contiguidade - os sítios mais acometidos são medula óssea, trato gastrointestinal e pulmões.



Linfonodomegalia

São as lesões palpáveis a partir de 1cm!

Benigna	Maligna
Origem infecciosa/imune	**Primária (linfoma) ou secundária**

Quando realizar biópsia (EXCISIONAL)?

- > 2CM OU > 1,5 X 1,5CM
- SUPRACLAVICULAR OU ESCALÊNICO
- PERSISTEM POR > 4-6 SEMANAS
- CRESCIMENTO PROGRESSIVO
- ADERIDOS A PLANOS PROFUNDOS

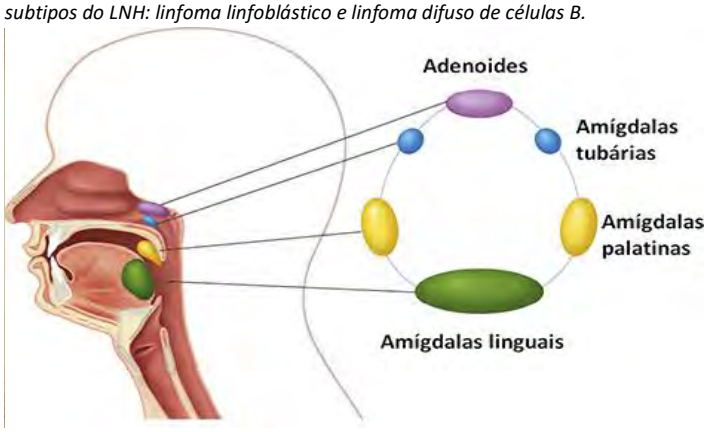
Linfomas

Qual a origem?

- É um tumor de linfócitos da linhagem linfoide
  - ✓ **Se em linfócitos da medula óssea:** leucemia
  - ✓ **Se em linfócitos do tecido linfoide*:** linfoma

(*) Fazem parte do tecido linfoide: linfonodos, tonsilas (quando agrupadas = anel de Waldeyer), timo, baço, MALT

*- Os linfonodos mais acometidos são aqueles localizados no **ANEL DE WALDEYER.** O acometimento do mediastino é pouco frequente, exceto no LH e em dois subtipos do LNH: linfoma linfoblástico e linfoma difuso de células B.*



Qual a classificação?

→ **Linfoma de Hodgkin** (“certinho/nerd”)

→ **Linfoma não-Hodgkin** (“bagunçado/relaxado”)

Linfoma de Hodgkin	Linfoma não-Hodgkin
CENTRALIZADO (mediastino)	**DESCENTRALIZADO/PERIFÉRICO** (epitroclear, anel de Waldeyer)
Expansão: **CONTIGUIDADE** (extranodal é raro)	Expansão por via **HEMATOGÊNICA** (extranodal é comum)
DOR APÓS INGESTÃO ALCOÓLICA no linfonodo	**SINTOMAS B** (mais frequentes)
PRURIDO/EOSINOFILIA	**Prurido DISCRETO**
Febre de **PEL-EBSTEIN** (irregular)	Febre **CONTÍNUA**
Paciente **JOVEM**	Paciente **IDOSO**
Prognóstico **MELHOR**	Prognóstico **PIOR**

Já adiantando...

LINFOMA HODGKIN → MULHER JOVEM → CURA!

Gravem que o LINFOMA HODGKIN é o linfoma da MULHER JOVEM e que você conta com a CURA! O hematologista conta com a cura do linfoma Hodgkin! Tudo bem?

Generalidades dos linfomas...

Juntando agora pessoal, generalidades do linfoma Hodgkin e de um linfoma não Hodgkin. Quando a gente desconfia na prova?

LINFONODOMEGALIA (+ PRECOCE)

É a manifestação mais precoce e mais comum em um linfoma, com todas aquelas características que eu falei anteriormente! A doença começa no linfonodo... Não é que nem na leucemia, que começa na medula...

SINTOMAS B → TRADUZEM UM PIOR PROGNÓSTICO → FEBRE > 38ºC; SUDORESE NOTURNA; PERDA PONDERAL (> 10% EM 6 MESES)

Os sintomas B são muito badalados em prova! Parecem ter uma discreta prevalência nos linfomas não Hodgkin (algumas literaturas dizem o contrário). Quando presentes, traduzem um PIOR PROGNÓSTICO! Quais os sintomas B? Febre maior que 38ºC, sudorese noturna INTENSA (intensa! A ponto de molhar o lençol da cama!); perda ponderal! Fica atento, pessoal! É emagrecimento > 10% em 6 meses! As provas colocam isso em prova... Se em uma questão eles colocaram só febre e perda de peso, deve ser sintoma B. Agora, se eles quantificarem, esses valores devem ser > 38ºC e > 10% em 6 meses! Cuidado! Isso é pegadinha clássica!

FADIGA, PRURIDO, EOSINOFILIA, QUILOTÓRAX

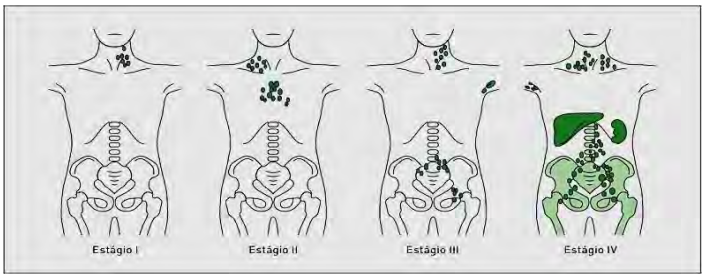
Além disso, é muito comum fadiga, prurido, porque o linfoma está muito relacionado com as células que desencadeiam o prurido! A eosinofilia também é comum! E como é um tumor do seu sistema linfático, a linfa pode extravasar e fazer um quilotórax. Se perguntarem qual o tumor que mais faz quilotórax, a resposta é linfoma! Normalmente as questões de prova vêm por aqui! Com esse quadro clínico!

Estadiamento (Ann-Arbor modificado): (PET-TC é o melhor, se disponível)

“Serve para Hodgkin e não-Hodgkin”

- **Estágio 1:** 1 cadeia ou estrutura linfoide (baço, timo)
- **Estágio 2:** ≥ 2 cadeias no mesmo lado do diafragma (em cima ou em baixo)
- **Estágio 3:** ambos os lados do diafragma (em cima e em baixo)
- **Estágio 4:** acometimento extranodal distante (fígado, MO...)

*- Acrescentar **A ou B** dependendo da presença de sintomas B*



E: comprometimento solitário e localizado de sítio tecido linfático extranodal, excluindo fígado e MO.

S: acometimento do baço

X: doença volumosa (bulky) = presença de grande massa mediastinal (> 10cm de diâmetro ou > 1/3 do diâmetro torácico).

Quais são os sintomas B?

- Febre, sudorese noturna, perda ponderal > 10% em 6 meses

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CLASSIFICAÇÃO QUANTO PERFOMANCE-STATUS: é comum que pacientes oncológicos sejam classificados dessa forma.
- **0:** assintomático
- **1:** sintomático em ambulatório
- **2:** sintomático até 50% do tempo acamado
- **3:** sintomático mais de 50% do tempo acamado
- **4:** acamado o tempo todo

2. LINFOMAS DE HODGKIN (LH)

Conceitos
- Mais comum em **JOVENS!** Menos comum em relação ao LNH.
- Os fatores de risco mais comuns são a **INFECÇÃO PELO HIV E A HISTÓRIA FAMILIAR.** Baixo nível socioeconômico também tem sido implicado, por razões desconhecidas. A infecção pelo EBV é um fator de risco questionável, pois a imensa maioria dos infectados não desenvolve LH.
- Tumor de **LINFÓCITOS B**
- Célula característica após bx: **REED-STERNBERG** ("em olhos de coruja"). Não é patognomônica, mas aumenta a chance de diagnóstico, ainda mais se houver **PANO DE FUNDO IMUNOLÓGICO** ("células imunes ativadas ao redor da célula RS")

Quadro Clínico
ADENOMEGALIA CERVICAL, SUPRACLAVICULAR OU MEDIASTINAL

Apresenta linfonodomegalia cervical, supraclavicular ou mediastinal. Não costuma sair dessa região! Normalmente o quadro clínico inclui essas 3 cadeias! Você consegue palpar os linfonodos da cadeia cervical e supraclavicular, mas a mediastinal não.

CUIDADO! TUMOR DE MEDIASTINO ANTERIOR = TERATOMA, TIREOIDE, TIMOMA, TERRÍVEL LINFOMA

Então, se aparecer acometimento linfonodal na região medistinal anterior, lembre dos tumores dos 4T: Teratoma, Tireoide, Timoma e Terrível linfoma. Na prova pode pintar alguém sem linfonodomegalia, mas com um bruta de um tumor no mediastino no RX!

BAÇO ACOMETIDO EM 35% DOS CASOS

Entretanto, apenas 10-15% apresentam esplenomegalia. Pode haver acometimento esplênico sem esplenomegalia e esplenomegalia sem acometimento esplênico.

FEBRE DE PEL EBSTEIN

Outra coisa interessante no linfoma de Hodgkin é a febre de Pel Ebstein. Dias com febre, dias sem febre. Pode fazer isso...

DOR APÓS INGESTÃO ALCOÓLICA

E o mais legal do linfoma Hodgkin é o seguinte: quando ingerido bebida alcoólica, o linfonodo dói muito! Cai em prova!

- Em alguns casos o LH se apresenta com **MANIFESTAÇÕES PARANEOPLÁSICAS**, como **ERITEMA NODOSO, DEGENERAÇÃO CEREBELAR, MIELOPATIA, SÍNDROME NEFRÓTICA POR LESÃO MÍNIMA, AHAI e PTI.**
- **ATENÇÃO!** As doenças hematológicas que ocasionalmente se apresentam com **PRURIDO IMPORTANTE são o LINFOMA DE HODGKIN e a POLICITEMIA VERA.**

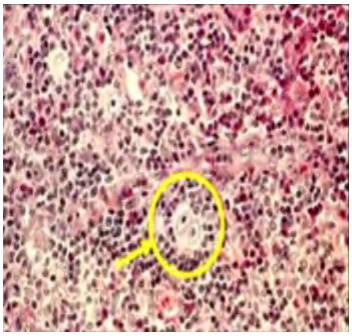
Laboratório
- O laboratório, diferente dos pacientes com leucemia, **COSTUMA SER INOCENTE**! VHS, LDH e beta-2-microglobulina são marcadores que costumam estar aumentados nos estágios mais avançados, mas sua normalidade, de forma alguma, exclui o diagnóstico.

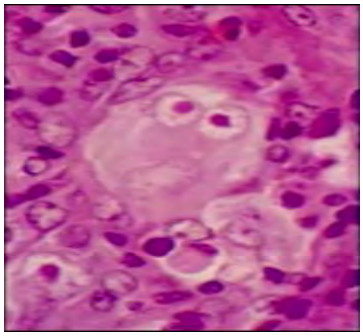
E a célula de Reed-Stemberg (RS)?
É UM CLONE NEOPLÁSICO DO LINFÓCITO B (CD15 E CD30)

Você já deve ter ouvido falar... Cadê ela? É essa que parece uma corujinha vesga ali... Durante muito tempo se perguntou de onde vinha a célula RS. Depois do surgimento da imunofenotipagem, descobriu-se que essas células têm CD15 e CD30, que são marcadores de sabe qual linfócito? B! Então, descobriram, na verdade, que a célula RS é um clone neoplásico de um linfócito B!

NÃO É PATOGNOMÔNICO DE LINFOMA HODGKIN. PODE APARECER EM: LINFOMA NÃO HODGKIN, MONONUCLEOSE INFECCIOSA, CARCIMOMAS E SARCOMAS

Mesmo assim, não é patognomônica de linfoma! Pode aparecer em outras situações, como o próprio linfoma não-Hodgkin, mononucleose infecciosa, carcinomas e outros sarcomas. Por que é importante saber isso? Para entender como é que você vai fazer a biópsia do linfonodo! Nós já sabemos os critérios... O próximo passo agora é saber a técnica da biópsia!





Diagnóstico
BIÓPSIA EXCISIONAL DO LINFONODO SUSPEITO. PAAF Ñ DÁ DIAGNÓSTICO!

Imagine uma criança com mononucleose e linfonodomegalia que você decidiu biopsiar e o resultado veio célula RS. Ai meu Deus, é linfoma... Calma! Pessoal, para saber que essa célula RS é uma célula RS do linfoma, eu posso fazer imunofenotipagem, que vai demorar um pouco, mas o que é bacana saber dessa célula aqui é o que o patologista chama de 'pano de fundo'. Reparem que essas bolotinhas pretinhas aqui ao redor da célula RS são linfócitos! Então você precisa ter esse pano de fundo para dizer que essa célula RS é uma célula neoplásica! E para que você consiga ter esse famoso plano de fundo, essa biópsia não pode ser por punção... Não pode ser uma biópsia aspirativa! Para conseguir esse pano de fundo, a biópsia deve ser EXCISIONAL! Quando você suspeita de linfoma, não é para biopsiar com agulha! A biópsia tem que ser excisional (a céu aberto)! Muito cuidado em prova discursiva!

Imunofenotipagem → Pode ponfirmar o diagnóstico em casos duvidosos!
- **CD15, CD30 e BSAP** (proteína ativadora específica das células B).
- CD20 (bom marcador do LNH) pode estar presente em 40% dos casos.

E a biópsia de MO?
- Como o estadiamento é extremamente relevante, **a biópsia de medula óssea está indicada para todo paciente com doença nos estágios III ou IV ou presença de sintomas B**, principalmente na presença de citopenias, sendo que o encontro de células RS na MO indica doença em estágio IV.

Subtipos:
Linfoma de Hodgkin CLÁSSICO: CD15 e CD30 são os marcadores
- → **Esclerose Nodular (65%): mais comum/típica de mulheres jovens**
- → **Celularidade Mista (25%): relação com HIV/EBV**
- → **Rico em Linfócitos (5%): melhor prognóstico**
- → **Depleção Linfocitária (1%): pior prognóstico**

Linfoma de Hodgkin COM PREDOMÍNIO LINFOCITÁRIO
- Marcadores CD15 e CD30 negativos
- Marcador **CD45 positivo**
- Bom prognóstico
- Característica histológica: predomínio de linfócitos, com poucas células RS, que geralmente são aberrantes (chamadas de linfo-histiocitárias)

LINFOMA DE HODGKIN x HIV
- O LH costuma ser mais agressivo e tem forte associação com EBV (quase sempre celularidade mista ou depleção linfocitária). A maioria apresenta doença extranodal e sintomas B.
- O risco de LH nessa população NÃO é proporcional ao grau de imunodepressão, ao contrário do que acontece no LNH.
- Contrastando com o prognóstico geralmente bom da população geral com LH, a sobrevida média nesses pacientes está em torno de 1-2 anos.

Tratamento:
A taxa de cura chega a 60-95%!
- **Doença localizada (I/II):** QT (ABVD) + RT
- **Doença avançada (III/IV):** QT exclusiva
- Transplante de MO não é muito usado, ficando como opção para as recidivas.
- O brentuximabe (anti-CD30) e pembrolizumabe ou nivolumabe (inibidores PD-L1) são outras opções.

"**FELIZMENTE O LINFOMA DE HODGKIN É UMA DOENÇA COM BOA CHANCE DE CURA MESMO EM ESTÁGIOS AVANÇADOS OU EM PACIENTES COM PROGNÓSTICO DESFAVORÁVEL!**"

Quais os fatores prognósticos no tratamento?
- Idade > 45-50 anos | Doença mediastinal significativa
- 4 ou + cadeias de sítios envolvidos | Sintomas B com VSH > 30
- VSH > 50 mesmo sem sintomas B

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ATENÇÃO!

ALGUNS QUIMIOTERÁPICOS, EM LONGO PRAZO (10-20 ANOS), PODEM CAUSAR LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SECUNDÁRIA OU MIELODISPLASIA! Por isso, alguns autores sugerem que sequer vale a pena tratar o LH nos estágios I e II! Como a chance de cura é muito alta, há chances maiores do paciente morrer pelas complicações tardias do tratamento, do que pela própria doença.

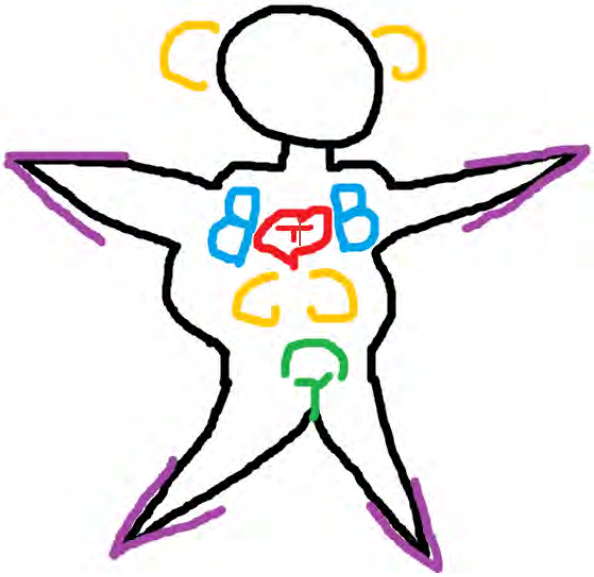
AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO DE QUIMIOTERAPIA

Essa avaliação inclui:

- ✓ **EXAMES LABORATORIAIS:** hemograma completo, bioquímica (função renal e hepática, eletrólitos, cálcio, albumina, LDH), VHS, sorologias (HBV, HCV, HIV), beta-HCG (para mulheres em idade fértil).
- ✓ **ECOCARDIOGRAMA:** atentar à fração de ejeção do VE, que deve ser superior a 50% para permitir o uso de doxorrubicina ou outros quimioterápicos da classe dos antraciclínicos, conhecidos por sua cardiotoxicidade.
- ✓ **PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR (ESPIROMETRIA, DLCO):** devem ser realizadas em caso de uso da bleomicina (esquemas ABVD e BEACOPP), devido a sua pneumotoxicidade. É necessária DLCO > 60 para utilização dessa droga.
- ✓ **PET-TC:** realizado na base do crânio até a região inguinal, é o exame preferencial para estadiamento hoje, exceto avaliação do SNC. Devemos lembrar que infecções e inflamações também podem "positivar" o PET e, nos casos de dúvida, outro exame de imagem deve ser utilizado (RM, TC contrastada ou US). No caso de indisponibilidade do exame, ele pode ser substituído por TC de tórax, abdome e pelve com contraste.

PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS DOS QUIMIOTERÁPICOS

- ✓ **CISPLATINA/CARBOPLATINA:** ototoxicidade e nefrotoxicidade
- ✓ **VINCRISTINA/VINBLASTINA:** neuropatia periférica
- ✓ **BLEOMICINA/BUSSULFAN:** fibrose pulmonar
- ✓ **DOXORRUBICINA:** cardiotoxicidade
- ✓ **TRASTUZUMAB:** cardiotoxicidade
- ✓ **CYCLOFOSFAMIDA:** cistite hemorrágica



2. LINFOMAS NÃO HODGKIN (LNH)

Introdução

- Pode ser de **LINFÓCITOS B (MAIORIA) OU T.**
- O acometimento extra-nodal (muito mais comum aqui do que no LH) mais frequente é o de **MEDULA ÓSSEA E TRATO GASTROINTESTINAL** - o estômago é, particularmente, o mais afetado e, neste caso, a infecção pelo H.pylori - que causa linfoma MALT - é responsável por 40% dos casos.
- Manifestações **PARANEOPLÁSICAS** podem abrir o quadro: AHAI, PTI, neuropatia periférica, pênfigo, vasculites, glomerulonefrite, etc.
- **PUNÇÃO LOMBAR** deve ser realizada no estadiamento nos subtipos mais associados a **MENINGITE NEOPLÁSICA**: BURKITT, LINFOBLÁSTICO e DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B.
- **O ACOMETIMENTO DO MEDIASTINO É POUCO FREQUENTE**, exceto em 2 subtipos: linfoma linfoblástico e linfoma difuso de células B.
- Os **SINTOMAS SISTÊMICOS SÃO SEMELHANTES AOS OBSERVADOS NO LH**: prurido, exantema, sintomas compressivos do mediastino (rouquidão, tosse, compressão traqueal e até mesmo síndrome de veia cava superior).
- Relação com **SJOGREN E ARTRITE REUMATOIDE**

Estatísticas. É o **MAIS COMUM**, mas o que cai menos em prova...

MAIS COMUM: DE CÉLULAS B

Mais comumente é o de células B, como todo bom linfoma, visto que essa é a célula que passa por maior número de transformações.

MAIS COMUM DE TODOS: B DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS

Dentro do tipo histológico mais comum, nós temos o DIFUSO de GRANDES células B. Eu guardo assim: o mais comum é aquele DIFUNDIDO por todos. E sabe por que de GRANDES células? Sabe quem é essa célula B? É o CENTROBLASTO! A transformação ocorreu bem no momento que aquela célula B virgem se transformou em centroblasto! É o centroblasto que começa a confusão...

2º LUGAR: B FOLICULAR

O segundo mais comum de todos é o folicular.

COLAGENOSE ASSOCIADA MAIS COMUM: SJOGREN

E atenção pessoal da UERJ. Eles adoram perguntar qual é a doença reumatológica que mais e acompanha o linfoma não Hodgkin. É SJOGREN.

Subtipos:

Aqui existe um PARADOXO PROGNÓSTICO!

→ **Indolente** ("vive muito/cura pouco")
- Exemplos: **folicular** = **2º mais comum**
- Paciente típico: **mulher idosa**
- Veloc de crescimento/sobrevida: **insidioso/sobrevida de anos**
- Estadiamento ao diagnóstico (maioria): **avançado (80%)**
- Tratamento: **curativo (se diagnóstico precoce)/paliativo**

→ **Agressivo** ("vive pouco/cura muito")
- Exemplos: **difuso de grandes células B** = **mais comum**
- Paciente típico: **homem idoso**
- Veloc de crescimento/sobrevida: **rápido/sobrevida de meses**
- Estadiamento ao diagnóstico (maioria): **doença localizada (50%)**
- Tratamento: **curativo (40-60%)**

→ **Altamente agressivo**
- Exemplos: **linfoblástico de células pré-T** e de **linfoma de Burkitt** = os **mais comuns nas crianças**
- Paciente típico: **criança**
- Veloc de crescimento/sobrevida: **muito rápido/sobrevida de semanas**
- Estadiamento ao diagnóstico (maioria): **doença localizada (80%)**
- Tratamento: **curativo (50-80%)**

Subtipos especiais

→ **HIV**
- Muito mais associado ao linfoma não-Hodgkin!
- Associação com Burkitt e primário do SNC (vírus EBV)
- Associação com linfoma imunoblástico (que também está associado a herpes-8/acomete serosas)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ **HTLV-1:**
- Associado a paraparesia espástica tropical
- Associação com linfoma-leucemia de células T (PIOR LINFOMA)

→ **Linfoma de INFILTRAÇÃO CUTÂNEA:**
"Lesão cutânea avermelhada com espoliação"
- Associação com micose fungoide (eritrodermia esfoliativa). Quando realiza a biópsia da lesão, o resultado é linfoma!

→ **MALT:**
- Linfoma gástrico (H.pylori)
- Glândula salivar (Sjogren)

Particularidades

1. LINFOMA DE CÉLULAS B

LINFOMA FOLICULAR DE CÉLULAS B
- Segundo LNH mais comum (20% dos casos)
- Mais frequente em **MULHERES IDOSAS**
- O **CRESCIMENTO É LENTO E POUCOS TÊM SINTOMAS B = DIAGNÓSTICO TARDIO** (muito acometimento extranodal)
- **SÍNDROME DE RICHTER:** transformação em linfoma agressivo em até 40% dos casos (piora prognóstico**). O quadro clássico é de crescimento linfonodal rápido localizado acompanhado por sintomas B**.
- Em **30% HÁ LEUCEMIZAÇÃO** (células neoplásicas no sangue periférico).
- No estágio precoce I/II (minoria dos pacientes), radioterapia exclusiva pode ser curativa
- Na doença avançada III/IV (maioria), geralmente só tratamos sintomáticos com QT + Rituximabe (anti-CD20). Nas recidivas, pode ser tentado transplante de MO.
- Apesar de o tumor responder inicialmente bem ao tratamento, a maioria não fica curada, recidiva e morre num período de até 10 anos após o diagnóstico. Muitos pacientes, principalmente os idosos, acabam morrendo por outra causa, não relacionada ao linfoma.
- **Critérios prognósticos (FLIPI):** idade > 60 anos, LDH elevada, hemoglobina < 12, Ann Arbor III/IV, envolvimento nodal de mais de 4 áreas ou cadeias.

LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B
- Corresponde a cerca de 30% de todos os LNH (subtipo mais comum).
- Mais frequente em **HOMENS IDOSOS.**
- Muitos desses pacientes tinham inicialmente um linfoma folicular de células B não diagnosticado que acabou sofrendo transformação (síndrome de Richter).
- Aqui é importante a **PUNÇÃO LOMBAR** diante da **RELAÇÃO POSITIVA COM MENINGITE NEOPLÁSICA**
- O **CRESCIMENTO É RÁPIDO** e o **DIAGNÓSTICO GERALMENTE MAIS PRECOCE** que no linfoma folicular. Pode evoluir a partir de um linfoma indolente, como o folicular.
- Tratar sempre: QT + Rituximabe seguido de RT (doença localizada), QT + Rituximabe (doença avançada) ou TMO (recidivas).
- **Critérios prognósticos (IPI):** idade > 60 anos, LDH elevada, Ann Arbor III/IV, doença extranodal em mais de uma localização, ECOG 2 ou mais ou Karnoksky < 70%.

LINFOMA DE BURKITT
- Trata-se de um dos **LNH MAIS COMUNS NA INFÂNCIA** (40% dos casos em menores de 15 anos), mas representa apenas **1% dos LNH na população adulta** - **EXCEÇÃO FEITA AOS PACIENTES HIV POSITIVOS, NOS QUAIS É O SEGUNDO LHM MAIS COMUM.**
- Possui 3 formas: **(1) Esporádica; (2) Relacionada a SIDA; (3) Endêmica Africana** (altamente associada ao EBV).
- O encontro de **HIPEREXPRESSÃO DO GENE C-MYC** corrobora com o diagnóstico.
- **PUNÇÃO LOMBAR** é importante devido ao **ENVOLVIMENTO FREQUENTE DO SNC.**
- As manifestações iniciais costumam ser **GASTROINTESTINAIS!** É um quadro **ABDOMINAL,** onde pode haver inclusive ascite. **GÔNADAS** afetadas e **MENINGITE** em adultos são peculiaridades importantes.
- Tem incidência aumentada em crianças da África equatorial, justamente as regiões endêmicas da **MALÁRIA**. Acredita-se que a malária crônica seja responsável por uma disfunção imune que facilite a hiperproliferação de linfócitos B neoplásicos.
- **Forma esporádica (+ em crianças):** geralmente acometimento extranodal (preferência pelo trato digestivo). 20% de relação com EBV. Mais comum no Brasil.
- **Relacionada a SIDA:** semelhante a anterior, com maior frequência de adenomegalia e sintomas B. 30-40% de relação com EBV. **Mais comum em adultos.**
- **Endêmica africana (+ em crianças): massa em face/mandíbula.** 95% de relação com EBV.
- Biópsia: **PADRÃO EM CÉU ESTRELADO** e alto índice mitótico. **Hiperexpressão do c-MYC**

- Tratamento: QT, incluindo profilaxia para o SNC. Atenção para prevenção da síndrome de lise tumoral (é um tumor MUITO relacionado a lise tumoral!).

LINFOMA DE CÉLULAS B DA ZONA MARGINAL EXTRANODAL DO TECIDO MALT
- O linfoma do tipo MALT acomete o tecido linfoide de órgãos extranodais, sendo o **terceiro LNH mais frequente segundo o Harrison**.
- Trata-se de uma neoplasia geralmente **LOCALIZADA**, e por isso **CURÁVEL**, sendo um dos poucos linfomas nos quais pode se indicar **TRATAMENTO CIRÚRGICO.**
- Pode se dever à **GASTRITE PELO H.PYLORI (MALT GÁSTRICO), TIREOIDITE DE HASHIMOTO (MALT DA TIREOIDE) E À SÍNDROME DE SJOGREN (MALT DA GLÂNDULA SALIVAR),** dentre outras. Atualmente recebe uma nova nomenclatura, sendo denominado linfoma de células B de zona marginal extranodal do tipo MALT, mas comumente ainda aparece em prova como apenas linfoma MALT.
- Destaque vai para o **linfoma MALT GÁSTRICO**, o mais comum. Quando em estágio precoce, pode ser **CURADO PELA SIMPLES ERRADICAÇÃO DO H.PYLORI,** particularmente nos casos não associados a alterações cromossômicas, como a translocação t(11;18). Tardiamente, os linfomas sem essa translocação podem se transformar um linfoma difuso de grandes células B.

LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO
- Corresponde a 6% de todos os LNH. **HOMEM IDOSO** com **LINFADENOPATIA PALPÁVEL** é o clássico. Cerca de 70% já são diagnosticados em estágio IV, com comprometimento frequente da MO e TGI, sendo a **SOBREVIDA MAIS BAIXA** que a dos outros LNH em geral.

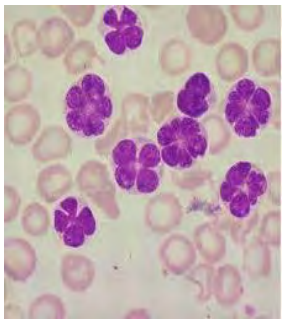
2. LINFOMAS DE CÉLULAS T

LINFOMA LINFOBLÁSTICO DE CÉLULAS PRÉ-T
- É um dos LNH mais comuns da infância. Manifestação dominante é uma **MASSA MEDIASTINAL de** crescimento rápido.
- Aqui o rituximabe não tem efeito (visto que se liga ao antígeno CD20 do linfócito "B", e não do "T").

LINFOMA DE CÉLULAS T ASSOCIADO AO HTLV-1
- Este é considerado o **PIOR DE TODOS OS LNH**, podendo se apresentar como linfoma ou leucemia.
- Transmissão do HTLV-1 pode ser sexual, sanguínea ou ainda pela amamentação. Em indivíduos contaminados, o risco deste linfoma é de 2,5-5,0% ao longo da vida.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- Pode se apresentar de 4 formas, mas a principal (chamada de "aguda leucêmica") gera **LEUCEMIZAÇÃO CAUSANDO LINFOCITOSE** (à custa de linfócitos com núcleo em forma de **TREVO ou FLOR**), **HIPERCALCEMIA SINTOMÁTICA COM LESÕES ÓSSEAS LÍTICAS, LESÕES CUTÂNEAS, ADENOPATIA GENERALIZADA, HEPATOESPLENOMEGALIA E INFILTRADO PULMONAR DIFUSO.**



LINFOMA CUTÂNEO DE CÉLULAS T ("MICOSE FUNGOIDE")

- Tem comportamento indolente e o paciente típico é um **HOMEM,** geralmente NEGRO, com mais de 50 anos.
- Ocorre **LESÕES CUTÂNEAS DESCAMATIVAS > PLACAS ERITEMATOSAS (BIÓPSIA POSITIVA) > LESÕES VEGETANTES VERMELHO-ACASTANHADAS + ULCERAÇÃO > ERITRODERMIA ESFOLIATIVA DIFUSA + FÁCIES LEONINA**.
- Possui uma variante chamada de **SÍNDROME DE SEZARY**, na qual ocorre leucemização das lesões, com aparecimento de linfócitos com núcleo cerebriforme no sangue periférico. Essa forma está associada à eritrodermia esfoliativa difusa e à adenopatia.
- Tratamento da doença difusa inclui corticoide tópico, mostarda nitrogenada, fototerapia, PUVA e retinoide, etc.

LINFOMAS ASSOCIADOS AO HIV

- **SIDA AUMENTA EM 120X O RISCO DE LINFOMA, GERALMENTE AGRESSIVOS**. **Tipos mais comuns: IMUNOBLÁSTICO, BURKITT, CAVIDADES SEROSAS (ASSOCIADO AO HHV-8), PRIMÁRIO DO SNC (ASSOCIADO AO EBV)**
- **Acometimento extranodal frequente: PRINCIPALMENTE SNC.**

Distúrbios Semelhantes a Linfomas

Fazem parte desse grupo:

HIPERPLASIA LINFOITE ATÍPICA REATIVA: caracterizada por linfadenopatia (muitas vezes generalizada) e febre. Pode dever-se a:

- ✓ Reação farmacológica à fenitoína ou à carbamazepina;
- ✓ Distúrbios imunes, como AR/LES;
- ✓ Infecções, como as causadas por EBV, CMV e doença da arranhadura do gato.

DOENÇA DE CASTLEMAN: distúrbio benigno que também se apresenta com linfadenopatia e sintomas sistêmicos, podendo estar associada à anemia e à hipergamaglobulinema policlonal, principalmente em pacientes com a forma disseminada da doença. Sua patogênese parece envolver a produção excessiva de IL-6, provavelmente causada pelo HHV-8. Enquanto não é desenvolvida uma terapia anti-IL6, esses pacientes vêm sendo tratados com terapia local e glicocorticoide.

DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN: a histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça geralmente se apresenta em crianças e adultos jovens, sendo associada à AHAI.

PAPULOSE LINFOMATOIDE: distúrbio linfoproliferativo cutâneo caracterizado por exacerbações e remissão das lesões, frequentemente deixando pequenas cicatrizes. Como histopatologicamente é frequentemente indistinguível do linfoma, a comunicação entre clínico e patologista é indispensável para dar esse diagnóstico (a história de exacerbações e remissões fala a favor desse distúrbio benigno).

3. MIELOMA MÚLTIPLO

Introdução

DISCRASIA PLASMOCITÁRIA MALIGNA → MAIS COMUM EM HOMENS, > 50-60 ANOS, NEGROS. Não existem fatores de risco bem estabelecidos para essa doença!

É um câncer do plasmócito... Agora é o desgraçado que sabe produzir imunoglobulina que é o culpado. Lá nos linfomas os culpados eram o linfócito B ou T (normalmente o B). O problema agora é no plasmócito! Quem é que normalmente tem mieloma? Homem mais velho e negro!

Clínica

Normalmente é um homem mais velho, negro, e que começa a ter a clínica com uma brincadeira que a gente chama de CARO.

(1) CALCEMIA > 11

(2) ANEMIA (HB < 10)

(3) RENAL (CREATININA > 2 OU CLEARANCE < 40)

(4) OSSO COM LESÕES LÍTICAS

Por que diabos isso acontece? Vamos entender a doença. O plasmócito que está causando a doença NÃO ESTÁ NO LINFONODO... Esse plasmócito que virou um clone neoplásico ESTÁ NA MEDULA (por isso o nome da doença é mieloma). E por que múltiplo? Porque está em QUALQUER MEDULA ÓSSEA. Esse plasmócito que estava na medula quieto (a medula também é um órgão linfoide) decide virar neoplasia e agora começa a liberar clones! Uma pancada de plasmócitos é liberada na circulação! E todos esses plasmócitos só produzem APENAS UM TIPO DE ANTICORPO (o mesmo que o primeiro clone neoplásico produziu)! Porém, além deste único anticorpo, este plasmócito também produz CITOCINAS. Então, essa medula que está sendo infiltrada por um monte de plasmócitos enlouquecidos produzindo uma quantidade cavalar de imunoglobulina e citocinas gera como consequência: anemia da doença crônica, estímulo de osteoclastos e inibição de osteoblastos (lesões líticas e hipercalcemia) e insuficiência renal por causa do excesso de cálcio (nefrocalcinose). Resumindo... Além do pico de imunoglobulina liberado, você tem muitas citocinas provocando anemia de doença crônica, estimulando osteoclasto (levando a lesão ósseas líticas e hipercalcemia) e insuficiência renal por nefrocalcinose!

Detalhes do quadro clínico...

→ LESÕES ÓSSEAS:

DOR ÓSSEA À MOVIMENTAÇÃO

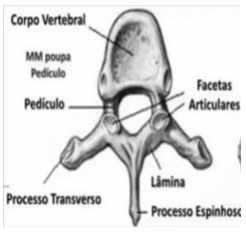
Essa lesão óssea tende a ser lítica e acontece principalmente no esqueleto axial. É uma dor óssea que aparece com a movimentação!

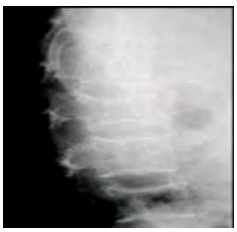
LESÕES LÍTICAS NO ESQUELETO AXIAL (DOR LOMBAR)→ Locais principais: lombar, crânio, costela e esterno.

Para tudo e pensa no drama! Geralmente aqui o paciente é idoso e chega com dor na coluna. Primeiramente, pensamos em osteoartrose, dor musculoligamentar, investigamos com TC ou RM e vemos a lesão lítica na coluna. Opa! Lesão lítica pode ser metástase! Então, como diferenciar uma lesão lítica de uma metástase óssea? A dor da metástase dói mais a noite! Na lesão lítica pelo mieloma, a dor dura o dia inteiro (principalmente com movimentação) e, além disso, o pedículo vertebral é poupado!

POUPA PEDÍCULO VERTEBRAL e DÓI COM MOVIMENTO! Em metástases: acometem pedículo e a dor é contínua, com piora a noite.

Numa lesão lítica por metástase, a dor predomina à noite e o pedículo vertebral é atingido. Detalhe: em um extremo da doença, além do esqueleto axial, o periférico também pode ser atingido! E só mais um diferencial... Lembre que o CA de próstata realmente envia metástase para o osso, mas essa lesão é blástica. Aqui o RX clássico do mieloma. Lesões líticas em esqueleto axial (no crânio). Isso aí é tudo osteoclasto comendo osso! Pode provocar lesão na coluna (conhecida como 'lesão em boca de peixe'), onde você nota que o corpo vai achatando; e eventualmente você pode chegar ao extremo da doença e pegar esqueleto periférico também!





→ IMUNOSSUPRESSÃO:

↓IMUNIDADE HUMORAL → PREDISPOSIÇÃO A INFECÇÕES!

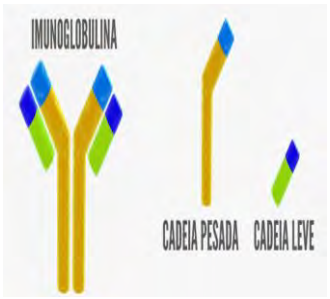
O paciente com mieloma múltiplo tá produzindo imunoglobulina pra caramba! Ah, esse cara é um superimune! Não... Ele produz UM, apenas UM tipo de imunoglobulina específica para UMA proteína que o plasmócito viu naquela água de esgoto há muito tempo atrás. Isso provoca uma falha da imunidade humoral importante. Apesar de o sangue estar cheio de imunoglobulina, é uma imunoglobulina que só sabe lutar contra UM tipo de proteína!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

→ LESÃO RENAL:

Pessoal, quando você tem lesão renal no mieloma múltiplo, o mecanismo principal para isso é a hipercalcemia. Ponto! Mas isso não cai em prova... O que cai são outras lesões! Vamos ver...

(1) LESÃO RENAL POR CADEIA LEVE (PROTEINÚRIA DE BENCE JONES)



Lembra que ocorre superprodução de imunoglobulina? Lembra que o formato de uma imunoglobulina é em 'Y'? O que acontece aqui é que o plasmócito enlouquecido não produz imunoglobulina normal! Às vezes o desgraçado só produz um pedaço de imunoglobulina! Só produz cadeia leve! Ele é doido... Ou às vezes tem tanta imunoglobulina circulando no sangue que ela acaba sendo quebrada. A cadeia leve fica livre e começa a se depositar nos tecidos. Essa cadeia leve, quando passa pelo rim, faz lesão principalmente no túbulo proximal! E olha que lindo... Quando essa cadeia leve é filtrada e aparece na urina, ela troca de nome! A imunoglobulina é uma proteína... Esse pedaço de proteína que vai aparecer na urina tem o nome de PROTEINÚRIA DE BENCE JONES!

(2) SÍNDROME DE FANCONI | NEFROPATIA CRÔNICA OBSTRUTIVA

Como eu falei pra vocês, nós podemos ter através da cadeia leve lesão no túbulo proximal. Quando isso acontece, vamos ver se vocês lembram... É uma síndrome que a pessoa perde tudo pela urina! Perde aminoácido, perde fosfato, perde glicose, perde tudo pela urina! Pode ter acidose tubular renal tipo II... Qual é a síndrome? Síndrome de Fanconi! Pode ser causada por mieloma, doença de Wilson... O paciente perde tudo!

(3) HIPERCALCEMIA (principal causa) | NEFROCALCINOSE

Principal causa, mas não cai em prova.

(4) NEFROPATIA POR ↑ÁCIDO ÚRICO (SÍNDROME DA LISE TUMORAL)

Quando eu começo a tratar o mieloma eu começo matar aquelas células neoplásicas, mas também posso fazer síndrome da lise tumoral, aumentando ácido úrico e fazendo lesão renal. Entendam: a síndrome da lise tumoral no mieloma pode acontecer mesmo sem tratamento! É tanta célula neoplásica que seu corpo começa a brigar contra elas e você pode ter a síndrome mesmo sem tratamento! Pode acontecer...

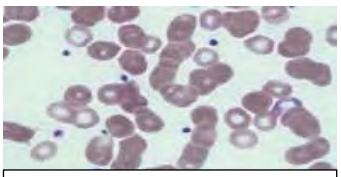
ATENÇÃO! MIELOMA MÚLTIPLO + SÍNDROME NEFRÓTICA = AMILOIDOSE ASSOCIADA!

E o que preocupa? Atenção para UFRJ! Normalmente eu tenho lesão renal e insuficiência renal. Agora... Se na hora da prova eu tenho um mieloma múltiplo associado a síndrome nefrótica, ele quer que você marque amiloidose! Mieloma múltiplo associada a síndrome nefrótica tem amiloidose associada também!

ATENÇÃO! ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS podem ocorrer → **COMPRESSÃO MEDULAR E POLINEUROPATIA PERIFÉRICA!**

Laboratório

ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA, FENÔMENO DE ROULEAUX (adesão das hemácias entre si no esfregaço de sangue periférico), ↑VHS e LDH, HIPERCALCEMIA (destruição óssea)



Fenômeno de Rouleaux

O paciente pode ter anemia da doença crônica e nós já sabemos o motivo... Pode ter também o fenômeno de Rouleaux, aumento de VHS e LDH. Mole... É a saladinha de neoplasia hematológica.

OBS: TANTO DISCRASIAS SANGUÍNEAS QUANTO TROMBOSE PODEM OCORRER!

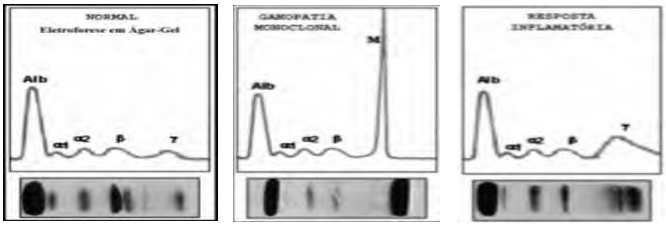
FA E CINTILOGRAFIA NORMAIS! NÃO VÊ LESÃO LÍTICA!

É aqui que tá a maldade... É diferente do linfoma e mieloma! Presta atenção aqui! É quase um reflexo pensarmos que se tem lesão lítica, tem aumento da fosfatase. Cuidado! A fosfatase aumenta durante lesões líticas pelo aumento da atividade dos OSTEOBLASTOS, que estão enlouquecidos na tentativa de preservar a massa óssea. Aqui, no mieloma, quem está aumentado é o osteoclasto! Quem aumenta fosfatase não é o osteoclasto, é o osteoblasto! Olha a maldade... Tem lesão lítica, mas a fosfatase está normal! Normal assims como a cintilografia também! E por que está normal? Porque o radiotraçador que a gente usa nesse exame se gruda em quem está inibido! Quem? O osteoblasto! Então, esse osteoblasto inibido pelas citocinas do mieloma múltiplo faz com que não aumente fosfatase e a cintilografia seja normal! Isso é conceito clássico de prova!

ELETROFORESE DE PROTEÍNAS: PICO MONOCLONAL DE IG (COMPONENTE M) ≥ 3G/DL

Figura 1. Eletroforese sérica em gel de agarose. A: Perfil normal. B: mieloma múltiplo

Quando falamos de leucemia, falamos de cromossomo PH. Quando falamos de linfoma, falamos de célula RS. No mieloma, o que vem no laboratório que nos direciona para a doença? É aquilo que eu falei antes: o plasmócito enlouquecido começa a produzir clones, que liberam apenas UM tipo de imunoglobulina. Por isso, na eletroforese de proteínas, dizemos que há um pico MONOCLONAL! O mieloma múltiplo geralmente cursa com um pico superior ou igual a 3g/dl no soro (na urina é ≥ 1). Para a gente entender esse pico monoclonal, vamos entender a eletroforese. Então... Posso pedir eletroforese quando estiver desconfiando de mieloma? Claro que posso! Vamos entender...



Na eletroforese, eu basicamente ponho o sangue em um papel e dou um choque. Eletroforese! Páh! Como a albumina é a proteína sérica mais abundante, o pico dela é maior. Outros 'morros' ao são globulinas: A1, A2, beta e gamaglobulinas (anticorpos). Gamaglobulina, imunoglobulina e anticorpo são a mesma coisa! Em uma reação inflamatória qualquer, o morro das gamaglobulinas cresce, mas mantém a base alargada, pois temos vários tipos de imunoglobulinas sendo produzidas (IgA, IgM, IgG, IgE...). No caso do mieloma múltiplo, ocorre intensa produção de gamaglobulinas a partir de clones de UM único plasmócito. Só ocorre o pico de UMA imunoglobulina. A base fica estreita! É um tipo só... Esse pico monoclonal é denominado componente M ou paraproteína.

REAÇÃO INFLAMATÓRIA: BASE ALARGADA

MIELOMA MÚLTIPLO: BASE ESTREITA

E repare essa última eletroforese... O morrinha gama está maior que o de albumina. O morrinho de globulina está maior que o da albumina! O normal é ter mais albumina do que globulina! Aqui inverteu o padrão! Já ouviu falar nisso? Inversão do padrão albumina/globulina! Isso acontece, por exemplo, no paciente que tem cirrose, porque há diminuição na produção de albumina. Tranquilo? Isso é critério obrigatório para diagnóstico? Não... Mas já ajuda! Antigamente era obrigatório, mas hoje não é mais...

IMUNOELETROFORESE: MOSTRA O TIPO DE IG SECRETADA PELOS CLONES NEOPLÁSICOS DE PLASMÓCITOS!

"Beleza... Temos um plasmócito enlouquecido que vai gerar vários clones plasmocitários. Para saber qual a imunoglobulina que esse plasmócito vai secretar, que pode ser IgM, IgA, IgG, IgE, eu faço a chamada imunoeletroforese! Primeiro eu faço a eletroforese de proteína para saber se tem muita gamaglobulina na circulação e agora eu faço imunoeletroforese para saber QUAL É O TIPO de imunoglobulina aumentada!"

1º - IgG (+ COMUM E MELHOR PROGNÓSTICO)

2º - IgA

3º - Cadeia leve

4º - IgD (PIOR PROGNÓSTICO)

5º - IgE.

> "O mais comum de todos é o anticorpo IgG, chamado de anticorpo Gate. É o mais comum e olha que legal: é o de melhor prognóstico. Em segundo lugar, IgA; em terceiroo, cadeia leve; depois, IgD, que tem o pior prognóstico e depois IgE. E aí surge uma dúvida... Se temos a IgG, que é o anticorpo quente ('Gisele Bundchen/George Clooney são quentes'), cadê o anticorpo frio? Quem é o anticorpo frio? IgM! É só pensar numa mulher fria, feia... Maria Betânia. Pois é... Abre um parêntese para a IgM, pois aqui existe uma maldade que pode confundir vocês!"

E a IgM?

MENOS COMUM!

Existe mieloma por IgM? Existe... 0,3% dos casos. Existe. Mas quando eu tenho um pico monoclonal de IgM, eu tenho uma outra doença! Pode ser um mieloma, mas provavelmente não é! Vamos ver mais para frente!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Diagnóstico

(1) ≥ 10% DE PLASMÓCITOS NA MO (OBRIGATÓRIO). Ou seja, BIÓPSIA POSITIVA. Todo paciente com MM deve fazer BO ou aspirado de MO!

O problema não está na medula? Então tenho que fazer a biópsia dela. O que vou encontrar? Um monte de plasmócito... O que é o 'monte'? ≥ 10%. Esse critério OBRIGATÓRIO! Algumas literaturas usam somente maior que 10% (em vez de maior ou igual).

(2) CARO (UM DESTES) OU PRESENÇA DE ≥ 60% DE PLASMÓCITOS NA MO OU REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE IMUNOGLOBULINAS NÃO ENVOLVIDAS OU RM COM MAIS DE UMA LESÃO FOCAL > 5MM.

Para ter mieloma, eu preciso da biópsia e da clínica. Além da biópsia, preciso de UM dos CARO. Só que agora começa a maldade... Estão colocando em prova (principlamente no RJ) os tipos de mieloma...

Estadiamento

β2 MICROGLOBULINA → ESTADIA E AVALIA PROGNÓSTICO + SOBREVIDA!

Hoje em dia existe 'O' exame que é capaz de avaliar o prognóstico do paciente com mieloma. É a beta-2-microglobulina! É isso que tem que saber! Se está aumentado, indica pior prognóstico.

- ✓ **I:** β2 microglobulina < 3,5 e albumina ≥ 3,5 (sobrevida média de 62 meses)
- ✓ **II:** pacientes que não se encaixam em I e III (sobrevida média de 44 meses
- ✓ **III:** β2 microglobulina ≥ 5,5 (sobrevida média de 29 meses

O CARIÓTIPO TAMBÉM É UM IMPORTANTE FATOR PROGNÓSTICO!

- ✓ São consideradas alterações cromossômicas de risco padrão (sobrevida média de 6-7 anos) as trissomias, t(11;14), t(6;14) e del(13)
- ✓ São consiradas de alto risco (sobrevida 2-3 anos): t(4;14), del(17p), t(14;20), FISH evidenviando amp 1q34 ou gain 1q; LDH > 2x LSN.

Diagnóstico Diferencial

PICO MONOCLONAL DE IGM + HIPERVISCOSIDADE = WALDENSTROM

PICO MONOCLONAL DE IGM + CARO = MIELOMA MÚLTIPLO

Qual a maldade de prova? Quando o pico monoclonal é de IgM e acompanhado de síndrome de hiperviscosidade, isso é Waldensrom. Guarde! Agora... Se o pico monoclonal é de IgM, mas a clínica é o 'CARO' que eu falei pra vocês, isso é mieloma!

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM

O aumento de IgM é tão raro no mieloma múltiplo que devemos buscar outras causas... A IgM é imunoglobulina M porque ela é uma MMM... MMM... MMM... Macroglobulina! É uma doença que cursa com macroglobulinemia! Vocês conhecem a doença, né? Macroglobulinemia de Waldenstrom! Se tiver pico monoclonal de IgM, em vez de mieloma múltiplo, é muito mais fácil ser macroglobulinemia de Waldenstrom!

→ LINFÓCITOS B CD19, 20 E 24 +

Anotem! Até pouco tempo atrás a gente não sabia como dizer se essa imunoglobulina M era da macroglobulinemia de Waldenstrom. Agora a gente tem! Fazemos isso através dos CD's! Aqui, as células podem ser CD19, 20 ou 24 positivo!

→ MEDULA COM LINFÓCITOS PLASMOCITÓIDES (BX)

E mais... Quando você faz a biópsia, você vai encontrar linfócito B. Peraí... Mas o linfócito B não sabe produzir imunoglobulina. Realmente não sabe... Mas quando ele fica enlouquecido, ele produz! Por isso, quando você biopsiar, você vai encontrar linfócitos B PLASMOCITÓIDES! Linfócitos B que parecem plasmócitos... São células que só produzuem IgM! Deu pra entender, pessoal? Não é um plasmócito que está produzindo IgM agora! É um linfócito B neoplásico que parece muito com um plasmócito!

→ CLÍNICA: SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDADE = CEFALEIA, VERTIGEM, ALTERAÇÕES VISUAIS; CONFUSÃO MENTAL, SANGRAMENTO GENGIVAL; EPISTAXE, HEMORRAGIA RETINIANA, AHAI POR IGM, POLINEUROPATIA PERIFÉRICA, LESÕES CUTÂNEAS, CRIOGLOBULINEMIA. Principais diferenças com MM: NÃO TEM LESÃO ÓSSEA + HEPATOESPLENO + LINFADENOPATIA + MENOR INCIDÊNCIA DE INSUFICIÊNCIA RENAL.

E qual a clínica? Eu tenho muita macroglobulina no sangue, muica coisa grande e pesada no sangue... É como se tivesse areia na corrente sanguínea, ele fica mais viscoso.

ACHADO CLÁSSICO: RETINOPATIA COM VASOS EM FORMA DE SALSICHA

→ TRATAMENTO: HIPERVISCOSIDADE = PLASMAFERESE. WALDENSTROM = RITUXIMAB.

Como é que trata? Ué... Tenho que tirar essa 'areia' do plasma. Tenho que tirar essas macroglobulinas em excesso do sangue! E como 'limpamos' o plasma de alguém? Plasmaferese! Mas cuidado na prova... Para tratar a hiperviscosidade eu faço plasmaferese, mas para tratar Waldenstrom em si, eu uso rituximab!

MIELOMA OSTEOESCLERÓTICO

- 0,5 – 3% DOS CASOS (RARO)

- Clínica: SÍNDROME POEMS.

O paciente tem ≥ 10% de plasmócitos, mas a clínica não é CARO... É POEMS!

- **P: POLINEUROPATIA SIMÉTRICA.**
- **O: ORGANOMEGALIA (hepatoespleno)**
- **E: ENDOCRINOPATIA (normalmente hipogonadismo)**
- **M: MIELOMA (tem componente M no sangue)**
- **S: SKIN (hiperpigmentação)**

Então, se tiver laboratório de mieloma, mas a clínica não é CARO e é POEMS, isso é mieloma osteoesclerótico!

MIELOMA INDOLENTE OU "SMOLDERING"

- ≥ 10% E < 60% DE PLASMÓCITOS

É maior ou igual a 10%, mas não pode passar de 60%. É só um critério de definição mesmo.

- PICO MONOCLONAL ≥ 3G/DL

Tem um pico monoclonal maior que 3 mg/dl, é mieloma ou não é? É, não é critério obrigatório, mas é.

- SEM CLÍNICA

Só que qual a diferença? Ali em cima a clínica era CARO, depois era POEMs e aqui em baixo? Aqui não tem clínica! Quando a pessoa tem laboratório de mieloma e não tem clínica, nós chamamos de mieloma indolente ou (atenção pessoal da UFRJ) Smoldering.

MIELOMA NÃO SECRETOR (SEM PICO) OU OLIGOSSECRETOR (< 1G/DL)

- ≥ 10% DE PLASMÓCITOS

Com esse achado, é ou não é mieloma? É...

- SEM PICO MONOCLONAL OU PICO MONOCLONAL < 1G/DL

Só que agora, olha o detalhe... Não tem pico monoclonal! Não tem pico, ou secreta pouca imunoglobulina (< 1g/dl). O normal é ≥ 3g/dl. O que é isso? É um mieloma... Mas é um mieloma não secretor ou oligossecretor.

GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

- < 10% DE PLASMÓCITOS

E para fechar a tampa da panela... É que mais cai aqui no Rio! É mieloma? Não! No mieloma tem que ser ≥ 10%. Não é mieloma!

- TEM COMPONENTE M, MAS É < 3G/DL.

Repara... Como é que está a secreção de imunoglobulina? Está secretando... Mas está inferior a 3! Tem pico monoclonal, mas não é o pico monoclonal do mieloma!

- SEM CLÍNICA

Não tem laboratório de mieloma, não tem o pico monoclonal de mieloma e também não tem clínica. O que diabos é isso? Presta atenção... Dá pra gente concordar que tem uma gamopatia monoclonal? Dá... Tem o componente M! Mas não é mieloma! E não tem clínica! É uma gamopatia monoclonal que eu não sei o significado dela... É uma gamopatia monoclonal de significado indeterminado!

PLASMOCITOMA SOLITÁRIO

- TUMOR ÓSSEO, ÚNICO, CONSTITUÍDO DE PLASMÓCITOS MONOCLONAIS, MAS SEM O COMPONENTE M NO SANGUE OU URINA. É também chamado de "mieloma localizado". MO incompatível com MM. Investigação óssea normal. Sem evidência de lesão orgânica.

PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR

- TUMOR EXTRAMEDULAR DE CLONES PLASMOCITÁRIOS.

Restante igual ao citado acima.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Laboratório de mieloma + CARO = **MIELOMA.**
Laboratório de mieloma + hiperviscosidade = **WALDENSTROM.**
Laboratório de mieloma + POEMS = **MIELOMA OSTEOESCLERÓTICO.**
Laboratório de mieloma + sem clínica = **MIELOMA INDOLENTE (SMOLDERING).**
Laboratório de mieloma + sem pico monoclonal = **MIELOMA NÃO-SECRETOR ou OLIGOSSECRETOR.**
Sem laboratório de mieloma + sem clínica + pico monoclonal com componente M < 3g/dl = **GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO.**

Tratamento

INFELIZMENTE NÃO É CURÁVEL NA GRANDE MAIORIA DOS PACIENTES!
Serve para melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida.

PACIENTE SEM COMORBIDADES: QT + TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MO

PACIENTE COM COMORBIDADES: MELFALAN (QT) + PREDNISONA

Se você olhar, no fundo, no fundo, no fundo, mieloma não tem cura. Você vai tratar, mas a regra pós-tratamento, pós-remissão, é a doença recidivar! Então, a princípio, não tem cura! Você vai tentar trazer a remissão, mas daqui a pouco recidiva de novo... Você vai ficar brincando com essa história aí... Em um paciente que não tem comorbidade, que não é muito idoso, você vai 'trocar a medula'! O plasmócito não está enlouquecido lá na medula? Troca! Faz QT e troca a medula! Mas qual o problema? A gente não consegue acabar com TODOS os plasmócitos enloquecidos dessa medula... Sempre sobra um... E aí recidiva. Enfim, mas esse é o tratamento padrão. Beleza? No paciente com comorbidades, ele não vai tolerar um transplante... Você faz uma associação de melfalan com prednisona. Existem outros tratamentos, mas esse é o padrão. Normalmente não cai em prova esses esquemas!

INDOLENTE E GAMOPATIA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO: NÃO TRATA!

"O indolente e a gamopatia não é pra tratar, a gente só observa..."

OLIGOSSECRETOR OU NÃO SECRETOR: DEPENDE DA SINTOMATOLOGIA!

"O oligossecretor ou não-secretor depende da sintomatologia associada para definir o tratamento."

CRISE HIPERCALCÊMICA

- **HIDRATAÇÃO VIGOROSA** associada ou não a **FUROSEMIDA** (a excreção urinária de sódio, em tese, ajuda a eliminar o cálcio).
- **CORTICOIDE EM DOSES ALTAS e BIFOSFONATOS**, drogas que inibem a atividade dos osteoclastos (reduzindo a destruição óssea), também podem ser utilizadas.
- O **ÁCIDO ZOLEDRÔNICO** possui efeito duradouro (30-40 dias) é uma opção, mas é NEFROTÓXICO e por isso devemos ter cuidado. Além disso, leva 2 dias para atingir seu efeito pleno.
- O **DENOSUMABE** seria uma boa opção para os pacientes com disfunção renal que não respondem ao bifosfonato.
- A **CALCITONINA** seria uma boa opção de tratamento com efeito rápido, enquanto esperamos a ação dos bifosfonatos.
- A **MITRAMICINA** também inibe a atividade osteoclástica, mas por mecanismo de ação diferente dos bifosfonatos.

COMPRESSÃO MEDULAR

- **DEXAMETASONA E RADIOTERAPIA**, igual às metástases vertebrais. A **CIRURGIA** costuma ser uma boa opção para esses pacientes, que geralmente apresentam comprometimento difuso da coluna.

4. AMILOIDOSE

Introdução

- Caracterizada pela **DEPOSIÇÃO EXTRACELULAR DE FIBRILAS PROTEICAS POLIMÉRICAS INSOLÚVEIS NOS ÓRGÃOS E TECIDOS**. O amiloide é uma substância composta por 3 elementos: amiloide sérico P, a própria matriz extracelular e fibrilas específicas (existem 25 tipos). Merecem destaque:

(1) AMILOIDOSE AA: só ocorre em **DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS.**
(2) AMILOIDOSE AL: só ocorre em **NEOPLASIAS PLASMOCITÁRIAS.**
(3) AMILOIDOSE ATTR: principal representante das **FORMAS HEREDITÁRIAS.**
(4) AMILOIDOSE ABETA-2-M: associada a **HEMODIÁLISE.**

Clínica

- O quadro clínico é **VARIADO**, sendo caracterizado pela **INFILTRAÇÃO DIFUSA DE ÓRGÃOS E TECIDOS**, que pode se manifestar como:
  - ✓ **SÍNDROME NEFRÓTICA E IR COM RINS AUMENTADOS**
  - ✓ **IC DIASTÓLICA (MIOCARDIOPATIA RESTRITIVA)**
  - ✓ Alterações neurológicas: **NEUROPATIA SENSITIVA PERIFÉRICA, SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO E DISFUNÇÃO AUTONÔMICA**
  - ✓ Infiltração gastrointestinal: **DRGE, SÍNDROME DISABSORTIVA E OBSTRUÇÃO INTESTINAL**
  - ✓ **HEPATOMEGALIA**
  - ✓ **MACROGLOSSIA** (apenas na forma AL)
  - ✓ **ARTROPATIA** (mais proeminente na forma associada a diálise)

Diagnóstico

- Confirmado por **BIÓPSIA,** sendo o das formas sistêmicas feito em gordura subcutânea ou do reto --> material amiloide corado pelo **VERMELHO DO CONGO.**

Tratamento

- **SUPORTE**
- Se AA/AL: tratamento da doença de base

5. NEUTROPENIA FEBRIL

< 500 NEUTRÓFILOS OU < 1.000 COM PREVISÃO DE QUEDA EM MENOS DE 48 HORAS + TEMPERATURA ORAL ≥ 38,5 ºC ou 3 PICOS ≥ 38ºC DURANTE 24H (HARRISON) | TAX ≥ 38,3 (UM PICO) OU TAX ≥ 38,0 POR 1 HORA | ou TEMPERATURA AXILAR > 37,8ºC

O conceito do neutropênico febril é ter neutropenia grave inferior a 500 ou menos de 1000 com previsão de queda para 500nas próximas 48h ou menos, com febre! O que seria a febre? A temperatura oral, mais fidedigna, maior ou igual a 38,3 ou maior ou igual a 38 por mais de 1h. No Brasil, a gente usa a temperatura axilar mesmo.

PODE SER CAUSADA POR GRAM-NEGATIVOS OU POSITIVOS (DEPENDE DE CADA HOSPITAL)

GERALMENTE OCORRE NO NADIR DA QT (7-14 DIAS APÓS ÚLTIMO CICLO)

ATENÇÃO!

A neutropenia febril **TAMBÉM PODE OCORRER DEVIDO À FALÊNCIA DA MO CAUSADA POR INVASÃO TUMORAL**, o que não é raro nas neoplasias hematológicas, principalmente na leucemia. É válido lembrar que a neutropenia febril, embora seja comumente associada a pacientes em QT, pode ocorrer em seja qual for a causa da neutropenia (ex: pacientes com anemia aplásica, mielodisplasia, doenças autoimunes, anemia megaloblástica grave, etc).

ATENÇÃO!

- LEMBRE-SE DE **SOMAR BASTÕES + SEGMENTADOS** na contagem dos **NEUTRÓFILOS!**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

COLETAR 2 AMOSTRAS DE HEMOCULTURAS ANTES DO ATB!

Se o paciente estiver nessa situação neutropênica, é de fundamental importância colher hemocultura e iniciar ATB empiricamente!

QUAL ANTIBIÓTICO? CEFEPIME (opções: ceftazidime, imipenem, meropenem, tazo...)

É aquele que tem cobertura para gram-negativos entéricos translocados, incluindo pseudômonas! Por este motivo, usamos o CEFEPIME! Neutropênico febril é igual a cefepime!

ATENÇÃO!

Segundo algumas referências, os carbapenêmicos (imipenem, meropenem), caso ainda não utilizados, devem ser lembrados em pacientes com piora clínica importante, uso de cefepime por mais de 7 doas ou sepse grave com dor abdominal. Pode-se associar aminoglicosídeo ao esquema inicial (preferencialmente amicacina) caso se isole em culturas germe gram-negativo, haja piora clínica, suspeita de sepse abdominal ou colonização prévia por pseudomonas. Na prátiva, isso é pouco utilizado.

E SE TIVER ALERGIA?

Nos alérgicos aos betalactâmicos, existem opções de tratamento com ciprofloxacino + clindamicina ou aztreonam + vancomicina.

VANCOMICINA: INDÍCIOS DE INFECÇÃO CUTÂNEA, COLONIZAÇÃO POR MRSA, INFECÇÃO NO SÍTIO DO CATETER, MUCOSITE, USO PRÉVIO DE QUINOLONAS, CHOQUE SÉPTICO REFRATÁRIO AS MEDIDAS INICIAIS, CRESCIMENTO DE GRAM-POSITIVO NAS CULTURAS. HIPOTENSÃO, TAQUICARDIA.

Agora... Se esse paciente tiver algum indício de infecção bacteriana por patógenos de pele (S. aureus), é importante eu acrescentar a vancomicina. Também acrescento, especialmente se tiver hipotensão, taquicardia reflexa, ou qualquer indício de infecção cutânea.

ANFOTERICINA B: FEBRE APÓS 4-7 DIAS DE ATB (opções: caspofungina, voriconazol).

E mais... Se você usou cefepime puro ou cefepime + vancomicina e o paciente continua com febre após o 4º dia de ATB, você deve aumentar seu espectro cobrindo fungos e acrescentando anfotericina B.

ATENÇÃO!

Caso a suspeita seja de infecção pulmonar ou se o paciente já vinha em uso de antifúngico profilático (o que é recomendado em algumas QT e em pacientes submetidos a transplante de MO), o voriconazol ou a anfotericina B devem ser as escolhas.

QUANDO SUSPENDER ANTIBIÓTICO?

- Após tratamento da condição (caso identificado sítio da febre)
- Quando não identificado, após neutrófilos > 500 e paciente afebril

PROFILAXIA ANTIBIÓTICA

- Só é indicada em casos selecionados, geralmente **QTS QUE CAUSEM NEUTROPENIA > 7 DIAS.**

GRANULOKINE

- Também só em casos selecionados: **PACIENTES GRAVES, COM PREVISÃO DE LONGO PERÍODO DE NEUTROPENIA (> 20 DIAS), OU NOS ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS COM ALTO RISCO DE NEUTROPENIA FEBRIL (> 20%)**

TRATAMENTO AMBULATORIAL COM AMOX-CLAV + CIPROFLOXACINO SE MASCC ≥ 21 + ACESSO RÁPIDO AO HOSPITAL SE NECESSÁRIO.

Caracteristicas da Doença	Pontuação
Sem sintomas ou sintomas mínimos	5
Sintomas moderados	3
Sem Hipotensão	5
Sem DPOC	4
Tu sólido ou Neo Hematológica sem Infecção fúngica prévia provável ou confirmada	4
Infecção domiciliar	3
Sem Desidratação	3
Idade < 60 anos	2
Score MASCC	

NEUTROPENIA FEBRIL + TIFLITE

- A tiflite (typhlon = ceco) é uma **INFECÇÃO GRAVE DO CECO**, geralmente **POLIMICROBIANA**, associada a **NEUTROPENIA,** embora haja relato de raros casos causados pelo Clostridium perfringens. Também é chamada de **ENTEROCOLITE NECROSANTE.**

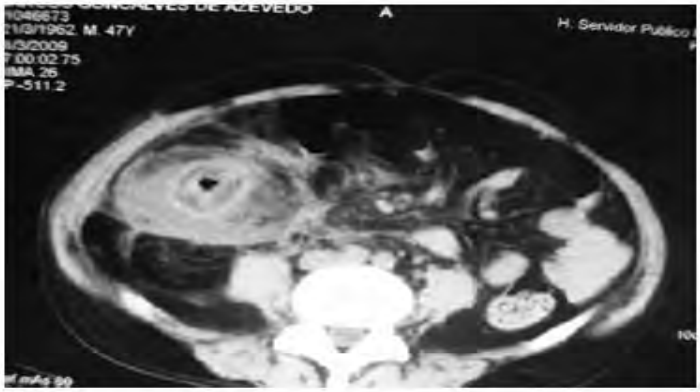


FIGURA 1 - Presença de espessamento do ceco à tomografia

- O ceco é geralmente o sítio mais acometido devido à sua distensibilidade e menor vascularização, mas o processo pode se estender para outras porções do cólon e íleo terminal.
- Devemos suspeitar em todo paciente com < 500 neutrófilos que desenvolva **FEBRE E DOR ABDOMINAL,** geralmente no **QUADRANTE INFERIOR DIREITO**. Outros sintomas são náusea, vômito, distensão abdominal e diarreia (que ajuda a diferenciar de apendicite).
- Entre os diagnósticos diferenciais mais importantes estão a colite pseudomembranosa, colite isquêmica e a pseudo-obstrução intestinal (síndrome de Ogilvie).
- Diagnóstico por **TOMOGRAFIA:** ceco de parede afilada, distendida, dilatado e repleto de líquido. Evitar colonoscopia e enema baritado, pelo risco de perfuração cecal.
- Os pacientes com perfuração intestinal, peritonite, hemorragia persistente e deterioração clínica devem ser encaminhados a cirurgia (hemicolecomia direita + ileostomia).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1.INTRODUÇÃO AOS DISTÚRBIOS DA HEMOSTASIA

Introdução

Hemostasia PRIMÁRIA: "faz parar de sangrar" → PLAQUETAS

Hemostasia SECUNDÁRIA: "não deixa voltar a sangrar" → FATORES DE COAGULAÇÃO

Vamos começar com o conceito... O que é hemostasia? Ah, hemostasia é fazer parar de sangrar... Sim. Mas é além disso. A hemostasia é uma guerra que só pode ser vencida com duas batalhas. A primeira é chamada de hemostasia primária, onde vou ter que fazer o meu paciente parar de sangrar. Quem faz isso são as plaquetas! A segunda é a hemostasia secundária, responsável por impedir que esse meu paciente sangre novamente. Conseguimos fazer isso através da colocação de uma rede de fibrina sobre o tampão plaquetário. Essa rede de fibrina é produzida pelos fatores de coagulação. Beleza? Eu posso ter problemas adquiridos e hereditários na hemostasia primária ou problemas adquiridos e hereditários na secundária. Posso ter defeitos qualitativos e quantitativos na primária, e defeitos qualitativos e quantitativos na secundária...

Como saber se o sangramento é por problema na plaqueta ou coagulação?

Afinal, como podemos diferenciar alguém com problema de plaqueta de alguém com problema de coagulação, se os dois estão sangrando? Vamos lá...

SANGRAMENTO PLAQUETÁRIO

- PELE: PETÉQUIAS < PÚRPURAS < EQUIMOSES.

- MUCOSAS: GENGIVAL, NASAL.

- NÃO PÁRA DE SANGRAR!

Normalmente o sangramento plaquetário aparece num sangramento de pele, representado por petéquias. E eu pergunto pra vocês: qual a diferença entre petéquia e púrpura? Tamanho! A petéquia é menor que a púrpura! A petéquia é uma púrpura puntiforme! Ah, mas as vezes o paciente pode ter um 'purpurão'. Qual o nome de 'purpurão'? Equimose! Você pode, além do sangramento de pele, ter sangramento de mucosas (tanto a gengival quanto a nasal). Agora... Mais importante do que saber que a localização do sangramento plaquetário é uma localização mais superficial, é entender também como ele processa. Por exemplo: pessoa arranca o dente e começa a sangrar. Se as plaquetas não estiverem funcionando direito ou eu não tenho um número adequado de plaquetas, o que acontece é que essa pessoa não vai parar de sangrar!

SANGRAMENTO DE COAGULOPATIAS

- HEMATOMA PÓS-VACINA.

- HEMARTROSE.

- PÁRA, MAS DEPOIS VOLTA A SANGRAR.

Quando o paciente tem um sangramento decorrente de uma coagulopatia, esse sangramento tende a ser mais profundo! Pode ser um sangramento de subcutâneo, um sangramento grave de SNC... Geralmente se trata de uma hemofilia! Mas há dois locais, pessoal, que quando colocam na sua prova, vão te dizer que é problema de fator coagulação! Vamos ilustrar com o mesmo exemplo: a pessoa arrancou o dente e começou a sangrar. O que acontece? Agora as plaquetas estão funcionando... Então, o paciente pára de sangrar! Só que como agora o fator de coagulação não está funcionando, eu não consigo colocar a rede de fibrina em cima do tampão plaquetário! Entendam: quando o problema é coagulopatia o paciente deixa de sangrar, mas depois de um tempo ele sangra de novo! Na prática é mais difícil de reconhecer essas situações, mas as provas geralmente abordam desse jeito!

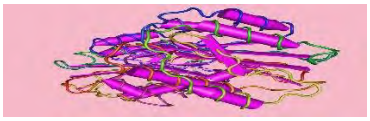
HEMOSTASIA PRIMÁRIA

Como as plaquetas fazem meu paciente parar de sangrar?

Fases: (1) ADESÃO (2) ATIVAÇÃO (3) AGREGAÇÃO

Lembrando: tudo começa com a exposição do colágeno no sangue, que é o gatilho para o início desse processo, que se desenvolve da seguinte forma:

(1) ADESÃO



- COLÁGENO

- GLICOPROTEÍNAS VI E IB

- FATOR DE VON WILLEBRAND

A plaqueta se adere ao colágeno exposto através de "ganchos", que são as glicoproteínas (glicoproteína VI e IB). Mas essa ligação é frágil! É como se fossem dois anzóis presos em uma gelatina... Não existe uma boa fixação! É aqui que entra o fator de von Willebrand, que funciona como uma espécie de cimento em cima do colágeno que resta. Isso garante a adesão plaquetária! Guarde uma informação que vou te adiantar: quando o fator de von Willebrand se adere ao colágeno, ele é muito grande para a lesão... As bordas ficam sobrando... Existe uma substância que é capaz de 'fazer a bainha' dessas bordas e colocar o fator de von Willebrand no tamanho correto da lesão! É uma espécie de tesoura... Por enquanto, apenas guarde essa informação!

(2) ATIVAÇÃO

- TROMBOXANO A2 (AAS INIBE através da inibição irreversível da COX-1. **AINES** geral a inibição também, mas reversível.**)**

- ADP (CLOPIDOGREL | PRASUGREL | TICLODIPINA INIBEM)

- TROMBINA

Após a adesão de algumas plaquetas ao colágeno, eu preciso recrutar mais delas para a formação do tampão. Tenho que encher esse tampão de plaqueta! Quem faz essa chamada são, principalmente, duas substâncias, liberadas pelas plaquetas que já estão em tamponamento: o tromboxano (inibido pelo AAS) e o ADP (inibido pelo Clopidogrel). A substância que faz a transição entre a hemostasia primária e a secundária é a trombina, que é um fator de coagulação! A gente separa os eventos, mas na verdade ocorre tudo junto! É a trombina que prepara o agregado de plaquetas para receber um manto de rede de fibrina! Agora você entende porque usa AAS e clopidogrel em um IAM! Você usa a terapia dupla para que não haja comunicação entre plaquetas!

(3) AGREGAÇÃO

- GLICOPROTEÍNA IIB/IIIA (ABCIXIMABE | TIROFIBAN INIBEM)

- FIBRINOGÊNIO

Quando novas plaquetas surgem para adesão por causa da liberação de tromboxano e ADP, não há mais colágeno para elas se fixarem. Essas plaquetas novas que chegam só vão se deparar com bumbum de plaqueta presa! Então, elas recolhem os ganchos de glicoproteína VI e IB e expõem (no seu bumbum) outra estrutura capaz de fazer a adesão plaqueta-plaqueta: a glicoproteína IIBIII. Lembre que num IAM sem supra a gente usa uma droga inibidora dessa glicoproteína (abciximab, por exemplo). Só que é muito difícil ligar 'gancho com gancho' de plaqueta. Então, na verdade, existe uma espécie de 'corda' que liga gancho de plaqueta com outro gancho de plaqueta. Essa corda é um fator de coagulação: é o fibrinogênio. É o fator mais consumido na CIVD!

Como avaliar a hemostasia primária?

Eu já sei as diferenças clínicas entre hemostasia primária e secundária. Na prática, é difícil de fazer... Então, normalmente você pede exame laboratorial! Quais as provas de hemostasia primária? Pense! Para que eu consiga fazer o meu paciente parar de sangrar, eu tenho que ter um número adequado de plaquetas! Como vou saber disso? Ué, vê no hemograma... Agora, para que eu consiga fazer a hemostasia primária funcionar, eu não só tenho que ter um número adequado de plaquetas, como também tenho que tê-las funcionando de forma adequada! E qual o exame laboratorial que mostra a FUNÇÃO plaquetária? Presta atenção... A função das plaquetas é fazer o meu paciente parar de sangrar! Se as minhas plaquetas não estão funcionando direito, o meu paciente vai ter um sangramento por mais tempo! Qual o exame que é capaz de medir isso? Tempo de sangramento! TS serve para avaliar a função plaquetária! Então, se você tem plaqueta baixa, você tem trombocitopenia. O problema está na quantidade, vá buscar a causa... Se você tem TS alargado, você tem disfunção plaquetária! O problema está na qualidade, vá buscar a causa... É isso, pessoal!

PROVAS DE HEMOSTASIA PRIMÁRIA

PLAQUETOMETRIA (150.000 – 450.000) TS (3 – 7 minutos).

OBS: TS SÓ AVALIA FUNÇÃO SE AS PLAQUETAS ESTIVEREM NORMAIS!

Só tome um cuidado para não errar questão boba... Se eu tenho contagem plaquetária baixa, se eu tenho pouca plaqueta, vai ser mais fácil ou mais difícil fazer o meu paciente parar de sangrar? Mais difícil... Então, se eu tenho contagem plaquetária baixa, o TS também alarga! Putz... E como é que eu vou usar o TS para avaliar função? Quando a contagem de plaquetas estiver normal! TS só me diz que há disfunção plaquetária se a plaquetometria estiver normal!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Plaquetopenia? **Trombocitopenia** (quantidade)!

TS alargado? **Disfunção plaquetária** (qualidade)!

TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS

TERAPÊUTICA

< 50.000 COM SANGRAMENTO ATIVO (EXCEÇÃO: PTI E PTT).

Existem duas situações em que o paciente vai estar sangrando, com plaqueta baixa, e mesmo assim você não faz transfusão de plaquetas: PTI e PTT. PTI = não adianta muito; PTT = contra-indicado. Vamos ver daqui a pouco!

DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA (TS > 10-12 MINUTOS)

O paciente pode estar sangrando não porque está faltando plaqueta, mas porque elas não estão funcionando direito! O TS está muito alargado (com contagem plaquetária normal).

USO DE ANTI-PLAQUETÁRIOS

Quando você faz o AAS, o clopidogrel, as plaquetas que estão circulando são inibidas por essas drogas! Não vai adiantar nada se você não der plaqueta nova!

PÓS-OPERATÓRIO CARDÍACO + CEC (CIRCULAÇÃO EXTRA-CORPÓREA) COM PLAQUETAS < 100.000- 150.000.

Os pacientes que fizeram cirurgia cardíaca, particularmente aqueles que passaram por CEC, têm que receber plaquetas! Estes pacientes eventualmente precisarão de transfusão mesmo com uma contagem normal ou levemente reduzida, pois o sangue (com plaquetas) turbilhona dentro das máquinas do circuito e lesa os 'ganchos plaquetários'. Tem que dar plaqueta nova!

PROFILÁTICA

< 20.000: SE FEBRE OU INFECÇÃO

< 10.000: SEMPRE

Já vimos isso em leucemia!

PRÉ-OPERATÓRIO + PLAQUETAS < 50.000.

E o paciente que vai operar? Com quantas plaquetas eu libero ele para a cirurgia? Mais de 50.000! Com menos do que isso tem que transfundir!

NEUROCIRURGIA OU CIRURGIA OFTALMOLÓGICA + PLAQUETAS < 100.000.

Agora... Há dois tipos de cirurgia onde você vai fazer a transfusão com um número maior de plaquetas: neurocirurgias e cirurgias oftalmológicas. O paciente tem que operar com mais de 100.000 plaquetas! Só não confunda... Lembre que no pré-operatório o principal preditor de risco de sangramento não é hemograma ou coagulograma, é anamnese e exame físico! Cuidado em prova!

Como diferenciar os mecanismos de trombocitopenia? Basta VER O SETOR MEGACARIOCÍTICO!

DESTRUIÇÃO PERIFÉRICA: NORMAL OU AUMENTADO

DIMINUIÇÃO DA PRODUÇÃO: DIMINUÍDO

Na destruição periférica, a fábrica vai estar com o setor megacariocítico (fábrica de plaquetas) normal ou eventualmente um pouco aumentado para tentar compensar a perda periférica. Agora... Se for diminuição da produção, o problema está na fábrica! O setor megacaraiotócito realmente vai estar diminuído. Entretanto, raramente recorremos à medula para diferenciar isso... Na verdade, quase nunca a gente faz isso! As doenças que causam destruição periférica são tão diferentes das doenças que causam diminuição da produção que clinicamente você faz o diagnóstico! Você vai atrás da medula se suspeitar de uma leucemia, por exemplo... Só que você vai para ver o tipo de leucemia, e não por causa da plaquetopenia (pancitopenia, na verdade). Isso é raro...

A CAUSA MAIS IMPORTANTE DE DESTRUIÇÃO PERIFÉRICA DE PLAQUETAS É A PTI!

A destruição periférica é mais importante! Existem outros mecanismos, como o sequestro esplênico na anemia falciforme, mas sem dúvida esses são os mais importantes. E quais seriam as causas da destruição periférica de plaquetas? A mais importante é a PTI idiopática! É a causa mais importante de plaquetopenia isolada na prática médica!

(1) DISTÚRBIOS PLAQUETÁRIOS QUANTITATIVOS TROMBOCITOPENIAS

Podemos citar 5 mecanismos:

(1) AUMENTO DA DESTRUIÇÃO: imunes → PTI idiopática ou secundária a LES, LLC, HIV, infecções (dengue, mononucleose, CMV), pós transfusional, drogas (heparina, quinidina, sulfas, rifampcina, AINE, paracetamol, sais de ouro); não imunes → CIVD, PTT, SHU próteses valvares, SAF...

(2) DIMINUIÇÃO DA PRODUÇÃO: geralmente com pancitopenia associada. Ex: leucemias, anemia aplásica, alcoolismo, deficiências de B12/ácido fólico, hepatite C, rubéola, varicela, EBV.

(3) DISTRIBUIÇÃO ANORMAL (SEQUESTRO ESPLÊNICO): cirrose, hipertensão-porta, LMC, linfomas... Basta lembrar das causas de esplenomegalia!

(4) DILUCIONAL: pode ocorrer nos casos de hemotransfusões maciças. Neste caso, só se administra plaquetas ao paciente se ele apresente plaquetopenia e sangramento.

(5) PSEUDOTROMBOCITOPENIA OU "TROMBOCITOPENIA DE LABORATÓRIO": pode ocorrer em 2 situações --> formação de clumps ou agregados plaquetários (ocorre em 0,1% da população) devido a aglutininas no soro que reagem com o EDTA do tubo de ensaio; ou na paraproteinemia do mieloma múltiplo, que também pode confundir a máquina.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE (PTI) IDIOPÁTICA

PRINCIPAL CAUSA DE PLAQUETOPENIA ISOLADA! É fácil de entender e é a que mais cai em prova... Se você pegar a apostila, mais da metade das questões é sobre PTI idiopática!

OPSONIZAÇÃO POR IGG E LISE ESPLÊNICA | PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTI-GP IIB/IIIA | CAUSA DESCONHECIDA. Guarde: plaqueta é o bicho mais azarado do nosso corpo. Se tem algum problema imune, a plaqueta vai levar bala perdida... Anticorpos, que inicialmente foram produzidos contra agentes estranhos (vacina, bicho ou droga), irão opsonizar as plaquetas! Estas, carregando essas imunoglobulinas (quentes = IgG), ficarão pesadas e quando passarem pelo baço serão facilmente fagocitadas! Lembra da aula de anemia hemolítica? Passou devagar pelo baço, o macrófago atropela. A forma técnica de dizer é isso é uma opsonização por IgG e lise esplênica.

TIPOS: (1) PTI INFANTIL (2) PTI ADULTA

PTI INFANTIL

2 - 5 ANOS → AGUDA/AUTOLIMITADA → ATÉ 1 MÊS PÓS-INFECÇÃO/PÓS-VACINA

PTI infantil é o que mais cai de PTI idiopática! Normalmente acontece aos 2-5 anos de idade. Cura com ou sem tratamento. Ocorre geralmente 1 mês após infecção ou vacinação, na qual ocorrerá opsonização das plaquetas com imunoglobulinas que inicialmente foram produzidas para deter esse agente infeccioso ou viral: plaquetopenia

DIAGNÓSTICO: CLÍNICA (petéquia, púrpura, equimose, gengivorragia, epistaxe) + EXAMES DE PLAQUETOPENIA E MAIS NADA.

10% das crianças podem ter baço discretamente palpável, mas para a prova é PLAQUETOPENIA (clínica e laboratorial) E MAIS NADA.

TRATAMENTO: OBSERVAÇÃO (maioria)*

"Como a doença é autolimitada, basta a observação."

(*) SE PLAQUETAS < 10.000 + SANGRAMENTO CUTÂNEO INTENSO OU PLAQUETAS < 20.000 + SANGRAMENTO MUCOSO → PREDNISONA ± IMUNOGLOBULINA IV ± IMUNOGLOBULINA ANTI-D (SE RH +)

É troço imune e idiopático. O que te lembra isso? Reumato... O que te lembra reumato? Corticoide... Dar prednisona (1mg/kg por 7-21 dias) ou pulsoterapia com metilprednisolona (30mg/kg por 3 dias). Só que as vezes só usar prednisona não dá certo. Se mesmo com o corticoide a criança continuar com plaqueta baixa ou sangramento, a gente acrescenta ao tratamento a imunoglobulina. É como se eu jogasse no meu sangue algo grande e pesado para, quando passar pelo baço, o macrófago atrople. Ou seja, eu sou a imunoglobulina para distrair o macrófago esplênico e permitir que a plaqueta passe sem ser lisada. Se o paciente for RH +, você usa uma imunoglobulina mais específica, que é imunoglobulina anti-D.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS→ SÓ EM CASOS MUITO GRAVES!

É púrpura trombocitopênica... Pode dar plaquetas? O que vai acontecer se você der plaquetas? Elas também serão opsonizadas e lisadas no baço! Quando eu dou plaqueta, então? Quando o quadro é muito grave! É claro que antes eu tenho que começar o tratamento! Não adianta eu dar plaqueta e não tratar...

SE PERSISTENTE (> 3 MESES) OU CRÔNICA (> 12 MESES) = RITUXIMAB > AGONISTAS DOS RECEPTORES DA TROMBOPOETINA > ESPLENECTOMIA.

Algumas crianças azaradas não tem o curso agudo e autolimitado. É a PTI persistente ou crônica. Nesses casos, você tenta o Rituximab ou agonistas dos receptores de trombopetina ('EPO das plaquetas') e, se nada der certo, faz esplenectomia. Antigamente se fazia azatioprina, mas hoje em dia nem se faz mais... O rituximab é excelente.

PTI ADULTA

20-40 ANOS → PODE SER IDIOPÁTICA, MAS O MAIS COMUM É SER SECUNDÁRIA! TENTDE A CRONICIDADE (> 6-12 MESES)

Ocorre entre 20-40 anos e é mais comum em mulheres. Pode ser idiopática, mas geralmente é secundária a alguma causa.

PTI NA ADULTA (MULHER) → DEVER SER SECUNDÁRIA: LES; HASHIMOTO; DC; MIASTENIA; HIV; HEPATITE C; CMV?; H.PYLORI?; GESTAÇÃO; FÁRMACOS (PARA A PROVA: HEPARINAS)*

Troço imune e esquisito acomete principalmente mulheres! E qual a mulher com troço imune mais esquisita de todas? Lúpus! E qual a doença autoimune da tireoide da mulher? Hashimoto! Qual a doença imune do intestino da mulher? Crohn! São doenças imunes que podem soltar uma bala perdida contra as plaquetas... Qual a doença imune do sistema neurológico da mulher? Miastenia! Você vai lembrando das doenças imunes da mulher... E quando não é por doença imune, pessoal, é por causa infecciosa. Quando você revira a mulher do ponto de vista autoimune e não encontra o motivo da plaquetopenia, você pensa em doença infecciosa! É importante avaliar HIV, hepatite C e outras duas causas que existe muita controvérsia e nem deveriam cair em prova (mas ainda caem): CMV e H. pylori. É coisa de mulher... E quando não é por causa imune ou infecciosa, quem é a mulher mais esquisita de todas? É aquela que tem um parasita enorme dentro da barriga e mesmo assim não morre... Quem é essa? A grávida! Além disso, também pode ser por drogas... E, pessoal, existe 'A' droga que produz PTI. É o principal efeito colateral dessa droga! Que droga é essa? Heparina! É por isso que sempre devemos solicitar contagem plaquetária antes de dar heparina. Ou melhor, heparinas. As duas heparinas podem provocar!

ATENÇÃO! A presença de BOLHAS HEMORRÁGICAS na mucosa ORAL (púrpura ÚMIDA) E/OU HEMORRAGIA RETINIANA é considerada um prenúncio de que uma hemorragia intracerebral está por acontecer.

DIAGNÓSTICO: EXCLUSÃO DAS CAUSAS SECUNDÁRIAS CITADAS ACIMA, ALÉM DE LEUCEMIA E ANEMIA APLÁSICA | PESQUISA DE ANTICORPOS ANTIPLAQUETÁRIOS NÃO É BOM MÉTODO | A MEDULA ÓSSEA É NORMAL OU TEM HIPERPLASIA DO SETOR MEGACARIOCÍTICO (realizar somente se dúvida diagnóstica ou em pacientes que não respondem bem ao tratamento. Antigamente se fazia rotineiramente em pacientes com PTI + idade > 60 anos, mas atualmente não é mais assim!).

OBS: ANEMIA E LEUCOCITOSE podem ocorrer como manifestações laboratoriais devido ao sangramento**. Aumento do volume plaquetário (MPV > 12) e ANISOCITOSE** também. **COOMBS DIRETO É NEGATIVO** (coombs tem a ver com hemácia, e não com plaqueta).

TRATAMENTO PTI

- Indicações: TODOS COM SANGRAMENTO; pacientes SEM SANGRAMENTO podem ser tratados em caso de plaquetas < 10.000 (PTI aguda) ou < 20-30.000 (PTI crônica). Escolha: CORTICOIDE (PREDNISONA 1-2MG/KG DURANTE 1-2 SEMANAS, com redução paulatina da dose ao final do período). Cerca de 70% dos pacientes respondem bem ao CTC. Para o paciente ser considerado em remissão completa, deve ser mantido plaquetometria > 150.000 durante pelo menos 6 meses. Evitar AAS e traumas. O problema é que O CORTICOIDE DEMORA A FAZER EFEITO!

- Se sangramento grave ou necessidade de aumento rápido da plaquetometria (ex: realização e procedimento invasivo): IMUNOGLOBULINA IV 1G/KG EM DOSE ÚNICA OU 2G/KG DIVIDIDOS EM 2-5 DIAS – efeito rápido em menos de 48h, mas pouco duradouro – geralmente < 1 mês) | PULSO COM METILPRED IV (30MG/KG/DIA OU 1G/DIA DURANTE 3 DIAS. O fator VIIa recombinante mostrou benefício em pacientes com sangramento não controlado por outras drogas.

- CASOS REFRATÁRIOS: IMUNOGLOBULINA IV, ANTICORPO ANTI-D (SOMENTE NOS PACIENTES COM FATOR RH POSITIVO – também leva somente 3 dias para fazer efeito – pode causar anemia imuno-hemolítica, geralmente leve),

- Nos pacientes que cronificam, é interessante solicitar um aspirado de MO. Nesses casos, além de corticoterapia prolongada, são opções: IMUNOSSUPRESORES, ESPLENECTOMIA, RITUXIMABE...

- Existe uma classe nova de drogas, denominada de AGONISTAS DO RECEPTOR DA TROMBOPOETINA, que incluem o ROMIPLOSTIN (subcutâneo) e o ELTROMBOPAG (oral).

- A TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS NÃO É FEITA ROTINEIRAMENTE, pois as plaquetas novas também serão destruídas.

TROMBOCITOPENIA SEC. AO USO DE HEPARINA (HIT)

(*) O que preciso saber?

(1) O RISCO É MAIOR COM HNF!.

(2) QUALQUER DOSE! Inclusive a profilática...

(3) mais comum em MULHERES/PÓS-CIRURGIA.

(4) APÓS 5-14 DIAS do início da droga COM QUEDA > 50% NA CONTAGEM PLAQUETÁRIA. Podemos desconfiar também quando ocorre NECROSE NO SÍTIO DE APLICAÇÃO da heparina.

(5) ANTICORPOS CONTRA HEPARINAS TAMBÉM SE LIGAM AO FATOR PLAQUETÁRIO (PF4). Isso irá opsonizar a plaqueta, facilitando sua lise no baço.

(6) PLAQUETOPENIA E TROMBOSE (arterial e venosa)! FORMAÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA O COMPLEXO PF4-HEPARINA. Também pode ocorrer sangramento, mas é menos comum.

(7) TVP E TEP: OS MAIS COMUNS.

Olha essa doidera... Quando o anticorpo contra a heparina se liga ao fator 4 plaquetário, não irá ocorrer apenas a destruição da plaqueta (levando a plaquetopenia), como também haverá a ativação de outras plaquetas, fazendo com que elas se agreguem e formem trombose! Os locais mais comuns de trombose é a TVP e a embolia pulmonar! Por isso, se você está tratando uma embolia com heparina e o paciente piorar lá pelo 5º dia, em vez de aumentar a dose da heparina, solicite contagem de plaquetas! Se ela tiver caindo pode ser PTI por heparina! Isso não é raro de acontecer...

(8) DIAGNÓSTICO PELO ESCORE "4T" OU DETECÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA O COMPLEXO HEPARINA-PF4 PELO ELISA E TESTE DA LIBERAÇÃO DA SEROTONINA-C14 (+ específico) E TESTE DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA INDUZIDA PELA HEPARINA.

Tabela 1. Sistema de escore pré-teste para HIT: 4Ts.

4Ts	2 pontos	1 ponto	0 pontos
Trombocitopenia	Queda de 50% ou queda de 20.000 cel/mm³	Queda de 30 a 50% do valor ou queda de 10.000 a 19.0000 cel/mm³	Queda de menor do que 30% ou queda de menos de 10.000 cel/mm³
Tempo da queda da plaqueta	Entre 5 a10 dias ou = 1 dia, se exposição à heparina nos últimos 30 dias	Antes de 10 dias ou incerto ou = 1 dia, se exposição à heparina entre 30-100 dias	Sem uso recente de heparina
Trombose ou outra seqüela	Trombose (confirmada), necrose de pele, ou reação sistêmica aguda após bolus de heparina	Progressiva ou recorrente trombose, lesão eritematosa de pele	Ausente
Outra causa para trombocitopenia	Nenhuma evidência	Possível	Definido

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(9) CONDUTA: SUSPENDER A HEPARINA E INICIAR LEPIRUNDINA OU ARGATROBAN/FONDAPARINUX (inibidor da trombina ou do fator Xa – só pode iniciar cumarínico depois). E o Warfarin? NÃO! NÃAAAO! Fazer só depois!

Atenção! A anticoagulação deve ser mantida durante 1 mês nos pacientes sem trombose e 3-6 meses naqueles que apresentaram algum evento. A transfusão de plaquetas não só é desnecessária, como está contraindicada.

Como tratar? A primeira coisa a se fazer é suspender a heparina, claro. E aí, pessoal, a gente vai iniciar drogas anticoagulantes! Essa pessoa está fazendo TVP ou TEP... Eu tenho que fazer uma droga anticoagulante e não posso fazer heparina! Qual o outro anticoagulante que vou usar? Warfarin? Não! Nos primeiros 3 dias de uso, o efeito do Warfarin é pró-coagulante! As drogas de escolha aqui são a lepirundina, o argatroban ou o fondaparinux (+ usado na prática).

HBPM	*HNF*
Terap: 1mg/kg 12/12h SC *Prodilax: 40mg/dia SC*	*Terap: 80u/kg bolus + 18u/kh/g BIC* *Profilax: 5.000u 12/12h ou 8/8h SC*
Não precisa monitorar PTTa *Monitora com Xa se renal, obeso, ou gestante*	*Precisa monitorar com PTTa (deve estar 1,5 – 2,5x o controle)*
Meia-vida + longa (~ 12h)	*Meia-vida + curta (~ 6h)*
Protamina com pouca eficácia *Usar PLASMA como antídoto*	*Protamina eficaz*
Melhor para estáveis	*Melhor para instáveis*
Menor risco trombocitopenia	*Maior risco trombocitopenia e osteoporose*

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA (PTT)

INTRODUÇÃO:

MAIS COMUM EM MULHERES, 20-40 ANOS. MORTALIDADE ALTA (90-95% QUANDO NÃO TRATADA). PODE SER HEREDITÁRIA (SD. DE UPSHAW-SCHULMAN) ou ADQUIRIDA, mais comum em gestantes e HIV+. Também pode ser secundária a alguns fármacos, como a ticlopidina, ciclosporina, tacrolimus e miotomicina c.

Agora enrolou... Óh: é um troço esquisito, parece imune... Adivinha em quem é mais comum? Mulher! Sabe qual idade? Vocês! De 20-40 anos! E mata muito... A mortalidade, quando não tratada, chega a 90-95%! Quando você trata direito, a mortalidade chega ainda a 20-25%. Mata muito!

FISIOPATOLOGIA:

↓ADAMTS 13 OU "TESOURA DO FATOR DE VON WILLEBRAND"

Eu falei pra você que o fator de von Willenbrand precisa de uma tesoura pra que ele tenha o tamanho perfeito, lembra? O que é a PTT? É a quebra dessa tesoura! O nome dela é ADAMTS 13!

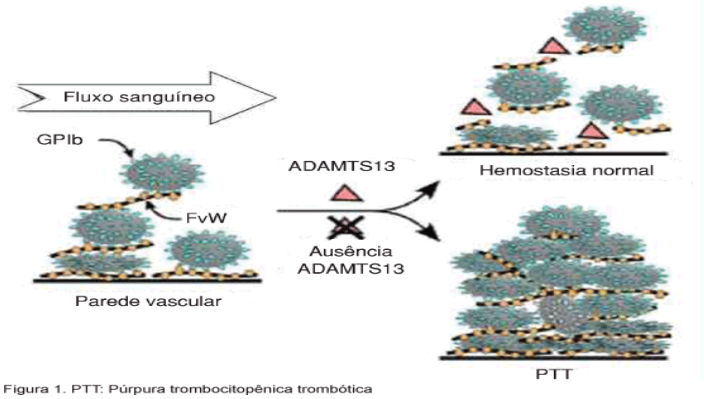


Figura 1. PTT: Púrpura trombocitopênica trombótica
Mecanismo de ação ADAMTS13 em condições normais e formação de agregado plaquetário na ausência desta enzima

ATIVAÇÃO E CONSUMO PLAQUETÁRIO: TROMBÓTICA E TROMBOCITOPÊNICA

Vamos entender como é essa doença... Temos uma lesão endotelial, com exposição da matriz subendotelial de colágeno. Eu deveria colocar o FVW em cima do colágeno e o que tiver sobrando de um lado ou do outro o ADAMS 13 viria e fazia a bainha. Nessa lesão endotelial, eu usaria 'uma, duas, três plaquetas'. Só que agora, como não tenho a bainha, a plaqueta tá vendo o FVW parado e ela gruda! Então, eu acabo precisando de mais plaquetas para 'grudar'. O que antes era 3, agora são 20 plaquetas necessárias. Está consumido plaquetas... TROMBOCITOPÊNICA! E quando ocorre a aderência da plaqueta ao FVW, o próximo passo é a ativação e agregação... TROMBOSE. É a púrpura trombocitopênica trombótica!

MICROTROMBOS COM ISQUEMIA NO SNC: ↓CONSCIÊNCIA.

Olha que legal... A única parte do FVW que está presa é a parte que está agarrada no colágeno. A outra parte em que a bainha deveria ser feita está solta. A corrente sanguínea começa a 'puxar' esse FVW cheio de plaquetas e ele começa a passear pelo sangue... Vai fazer isquemia de alguns tecidos! Ele acaba indo parar em um lugar específico, que é o SNC. Ele adora ir para o SNC... Então, entendemos a clínica mais específica da PTT: lesão neurológica com diminuição do nível de consciência!

HEMÓLISE COM ESQUIZÓCITOS

O mais legal é que tem FVW circulando no teu corpo, mas se precisar ele tá lá pra ser usado, só que só tem ele enorme e cheio de plaquetas porque não tem a tesoura... Quando ele passa pelo capilar, eles acabam encalhando, ocasionado lesão nesse capilar. O capilar agora fica doente e começa a inflamar. Vem agora a hemácia, e a gente falou em anemia hemolítica que quando ela passa pelo capilar, ela se espreme e quando sai pela vênula pós-capilar ela volta pro seu tamanho normal, pois seu interior é de água. O que acontece aqui é que o capilar diminui muito a sua luz, porque ele tá inflamado e tem algo entalado dentro. Quando a hemácia passa nessa capilar ela sai dele toda amassada, e assim passa pelo baço devagar... O macrófago a atropela... Surge uma ANEMIA HEMOLÍTICA. Uma anemia hemolítica porque o meu capilar ficou doente, o meu micro vaso (angio) ficou doente (pática). E você sabe que é uma anemia microangiopatica pois quando olha o sangue dessa pessoa, a hemácia está toda amassada, esquisita... É o ESQUIZÓCITO! A hemácia está toda amassada, soltando pedaço!

CLÍNICA: FEBRE + PLAQUETOPENIA + ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA + ↓CONSCIÊNCIA + AZOTEMIA LEVE

Agora você consegue entender a pêntade da PTT. Tem uma reação inflamatória, provavelmente imune, portanto tem FEBRE. Tem FVW grandão que faz consumo plaquetário - faz PLAQUETOPENIA. Faz lesão capilar, faz ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA. O trombo sobe preferencialmente pro SNC, faz REBAIXAMENTO DO NÍVEL CONSCIÊNCIA. Por último, esses trombos também adoram ir para o rim e podem provocar LESÃO RENAL, não sendo comum ser uma lesão muito grave... Tende a ser leve.

CUIDADO: SHU = HEMÓLISE + LESÃO RENAL GRAVE + REBAIXAMENTO DO NÍVEL DE CONSCIÊNCIA LEVE

É importante conhecer essa pêntade, pois na pediatria tem uma doença que causa exatamente essa pêntade, mas com ↓consciência leve e lesão renal grave. Inverte... É a SHU! Antigamente se pensava que era a mesma coisa... SHU era da criança e a PTT era do adulto... Mas hoje se sabe que não tem nada a ver. A SHU é provocada pela toxina de Shiga!

PTT	*SHU*
*Paciente típico: **ADULTA***	*Paciente típico: **CRIANÇA***
*Etiologia: **↓ADAMTS 13***	*Etiologia: **E.COLI O157:H7***
*Anemia hemolítica + Trombocitopenia + **ALTERAÇÃO NEUROLÓGICA***	*Anemia hemolítica + Trombocitopenia + **INSUFICIÊNCIA RENAL***
*Pródromos: **DOR ABDOMINAL***	*Pródromos: **DIARREIA***
*Tratamento: **PLASMAFÉRESE***	*Tratamento: **SUPORTE***

DIAGNÓSTICO: CLÍNICA + BIÓPSIA (pele, gengiva, MO) com DEPÓSITOS HIALINOS SUBENDOTELIAIS em 50% dos casos. Outro exame possível é **a atividade da ADAMTS-19 sérica** (< 10% confirma o diagnóstico). **COOMBS DIRETO NEGATIVO** (a anemia não é imune/mediada por anticorpos).

TRATAMENTO:

PLASMAFERESE! Se não tiver: PLASMA. Plaquetas? NÃO! NÃAAAO!

É simples... Esse FvW com um monde de plaqueta aderida está dentro do plasma... Então tenho que limpar o plasma! Tem que fazer plasmaferese! Quando você faz plasmaférese, você gasta em média 180 bolsas de plasma. 180 bolsas! 3 horas depois da plasmaférese a mulher levanta do leito e diz que está bem! É fascinante... A resposta é excelente! 12h depois da plasmaférese as manchas que essa paciente tinha no rosto desaparecem! Agora... Se não tem plasmaferese, o plasma está 'sujo', né? Tem FvW grande nele... Então eu tento diluir ele! Como eu diluo um plasma sujo? Dou plasma ´limpo´. Vão te achar maluco, porque a mulher está trombosando toda e ainda estou dando fator de coagulação... SIM. Estou ´diluindo´ o plasma! E só pra lembrar... Pode dar plaquetas? De jeito nenhum! Aqui é proibido! Na PTI, eu posso dar quando é grave, na PTT, não posso dar porque vai fazer mais trombose, mais lesão neurológica!

- **CAPLACIZUMABE** (anti-FvW)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

(2) DISTÚRBIOS PLAQUETÁRIOS QUALITATIVOS DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA

O que é? TS > 10M + PLAQUETAS NORMAIS!

A disfunção plaquetária acontece quando eu tenho um tempo de sangramento alargado com contagem plaquetária normal. Posso ter disfunção plaquetária hereditária e há 2 doenças que causam isso: tromboastenia de Glanzmann e a síndrome de Bernad-Soulier.

CAUSAS:

HEREDITÁRIA

→ **GLANZMANN: FALTA GLICOPROTEÍNA IIB/IIIA**

→ **BERNARD-SOULIER: FALTA GLICOPROTEÍNA IB (MACROPLAQUETAS)**

A função plaquetária é feita através dos 'ganchos'! Para a plaqueta funcionar tem que ter glicoproteína! O que são essas doenças? A criança nasce sem 'ganchos', sem glicoproteína! A plaqueta não funciona. Em Glanzmann é a falta de GP IIBIIIA e Bernad-Soulier falta a GPIB. Como que trata? Tem que dar plaqueta com gancho! É só isso! Mas só um detalhe... Em Bernad-Soulier podemos encontrar macroplaquetas! São achados que podem aparecer na prova... Anota isso aí!

→ **DOENÇA DO POOL DE ARMAZENAMENTO PLAQUETÁRIO: deficiência de ADP**

→ **DOENÇA DE VON WILEBRAND (ver abaixo)**

→ **CONDUTA? TRANSFUSÃO DE PLAQUETAS!** No caso de sintomas leves, podemos tentar tratamento com DDAVP ou agentes antifibrinolíticos (ácido epsilonaminocaproico ou ácido tranexâmico).

ADQUIRIDA

→ **INSUFICIÊNCIA RENAL, AAS, CLOPIDOGREL...**

E a adquirida? Eu já falei pra vocês quando falei de uremia... Falei pra vocês que o paciente tem disfunção plaquetária e tem que fazer diálise, DDAVP... Falei também que quando você usa AAS ou clopidogrel você tem inibição irreversível das plaquetas e tem que transfundir se o paciente estiver sangrando... Já conversamos sobre isso!

→ **CONDUTA: CORRIGIR A ANEMIA QUANDO HT < 24% para melhorar a função plaquetária; DDAVP; CRIOPRECIPITADO; HEMODIÁLISE.** A princípio, não transfundimos plaquetas, pois elas também ficarão disfuncionantes. Se uso de drogas: suspender e transfundir em caso de sangramento ou necessidade de intervenção rápida.

DOENÇA DE VON WILLEBRAND

- DOENÇA HEREDITÁRIA MAIS COMUM DA HEMOSTASIA | HERANÇA AUTOSSÔMICA.

Tem um pé na hemostasia primária e um pé na hemostasia secundária. Ela é esquizofrênica, tem dupla personalidade! É a doença da hemostasia mais comum (hereditária). E só pra assustar: tem 1/100 nascimentos. Sabe qual a clínica mais comum: ficar 'roxo' fácil. Mas calma... Você pode ficar assim porque tem fragilidade capilar porque usa ACO, tem escorbuto...

- ✓ **TIPO 1: REDUÇÃO MODERADA DOS NÍVEIS DE FVWB (80% DOS CASOS)**
- ✓ **TIPO 2: DISTÚRBIO QUALITATIVO DO FVWB**
- ✓ **TIPO 3: REDUÇÃO INTENSA DOS NÍVEIS DE FVWB (< 5% DOS CASOS).**

- TIPOS 1 E 2: MAIS COMUNS → CASOS LEVES/LABORATÓRIO NORMAL

Em 95% dos casos você tem a doença tipo I e II. E aqui a forma é leve. Muitas vezes a pessoa tem e nem sabe... Escova o dente e sangra a gengiva, leva uma topada e em vez de ficar roxinho, fica roxão, usa o fio dental e sai um pouquinho de sangue na gengiva...

- TIPO 3: DEFICIÊNCIA QUASE TOTAL DE FVW → RARA; DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA (↑TS); FALTA DO FATOR VIII (↑PTT). Único autossômico RECESSIVO – os outros são dominantes!

Atinge de 0,5-5% dos casos... Aqui praticamente não existe a produção do FVW! A plaqueta não consegue agarrar no vaso... Falta o 'cimento'! A pessoa tem sangramento por disfunção plaquetária! E quando tem disfunção plaquetária, o TS alarga (mas a contagem plaquetária está normal). E cadê o pé na hemostasia secundária, pessoal? Olha que legal... As pessoas que tem doença de vW tipo 3 tem um pé na hemostasia secundária porque passam a se comportar como pessoas que tem hemofilia A. A hemofilia A é a falta do fator VIII (a hemofilia B é a falta do fator IX e C do XI). O fator VIII pertence à via intrínseca da cascata de coagulação, que é avaliada através do PTT, que acaba alargando.

- FATOR DE VON WILLEBRAND → CIMENTO DA PLAQUETA E SEGURANÇA DO FATOR VIII! Atua na hemostasia 1ª e 2ª.

E por que a doença acontece? Porque o fator VIII é fresco. É cheio de não me toque... Quando ele é liberado pelo fígado para a circulação, qualquer coisa que encosta nele, ele degrada, desmancha. Então, a princípio, todos nós poderíamos ser hemofílicos, porque o fator VIII é rapidamente degradado na circulação. Só que não somos hemofílicos porque tem um 'segurança' que abraça o fator VIII e impede essa degradação! Quando o fator VIII é necessário, o 'segurança' abre e deixa o fator VIII passar. O nome desse segurança do fator VIII é justamente o fator de von Willebrand, que está em falta... Deu pra entender quem é o fator de von Willebrand, pessoal?

É o cimento das plaquetas e o segurança do fator VIII! Quando falta o FVW, eu não tenho o cimento das plaquetas = disfunção plaquetária; e não tenho o segurança do fator VIII = falta fator VIII (alarga PTT). Como é que trata? Dou fator de von Willebrand e dou fator VIII! Acabou...

QUADRO CLÍNICO: É POSSÍVEL QUE O PACIENTE APRESENTE-SE ASSINTOMÁTICO E COM TODOS OS EXAMES NORMAIS!

- ✓ **TIPO 1: maioria das vezes assintomática ou com sangramento após trauma ou uso de antiagregantes;**
- ✓ **TIPO 3: clínica semelhante a hemofilia.**

DIAGNÓSTICO: TESTE DA RISTOCETINA, DOSAGEM DO FATOR VIII, ANTICORPOS CONTRA O FVWB.

Curiosidade: O tipo sanguíneo tem influência nos resultados dos exames! Os pacientes com tipos AB têm níveis 60-70% maiores de FVWB que os pacientes com tipo O. O terceiro trimestre da gravidez, doenças do colágeno e hipotireoidismo também podem reduzir os níveis de FWB.

Deficiência de fator VIII

DVW: cofator ristocetina ↓

HEMOFILIA A: cofator ristocetina normal

TRATAMENTO:

- Indicações: episódios de sangramento e períodos perioperatório e periparto.

- Sangramento mucoso: responde bem ao uso de DDAVP intravenosa ou intranasal (exceto no tipo 3). Seu principal efeito colateral é a HIPONATREMIA causada pela redução da eliminação de água livre. Dessa forma, os pacientes devem ser orientados a restringir a ingesta hídrica nas 24h seguintes ao uso.

- Sangramento intenso ou doença tipo 3: respondem a reposição de fator VIII, crioprecipitado ou plasma fresco.

HEMOSTASIA SECUNDÁRIA

Até agora, pessoal, o que a gente viu? Nós vimos a plaqueta aderindo no vaso para fazer o tampão plaquetário. O que eu preciso fazer depois disso é proteger esse tampão plaquetário colocando em cima dele uma rede de fibrina que impede que esse tampão seja lavado pela corrente sanguínea, o que consequentemente faria o paciente voltar a sangrar! E como é que fazemos a rede de fibrina? Através da cascata de coagulação...

Revisando a cascata de coagulação...

VIA INTRÍNSECA + VIA EXTRÍNSECA → VIA COMUM → ATIVAÇÃO DA REDE DE FIBRINA

É fácil, galera... A partir de hoje vamos dividir a cascata de coagulação em 3 pedaços: 2 em cima e 1 em baixo. Nos 2 pedaços de cima ficam a via intrínseca e extrínseca. Para que servem as vias intrínseca e extrínseca? Servem para, juntas, ativarem o pedaço de baixo, que é a via comum! E para o que serve a via comum? Para fazer a rede de fibrina! Eu preciso das duas vias de cima (intrínseca e extrínseca) funcionando para que eu consiga ativar a via comum, que gera a tal da rede de fibrina! Quando eu tenho uma coagulopatia, um distúrbio da coagulação, o problema acontece na cascata! E para saber qual é o problema, o correto seria dosar todos os fatores de coagulação e sua atividade... Só que isso demandaria muito tempo e seria muito caro! Então, o que a gente faz na prática? Existem exames que demonstram que determinado pedaço da cascata está escangalhado! Como é que funciona, então?

VIA INTRÍNSECA → MEDIDA PELO PTT

Quando a via intrínseca está escangalhada, um determinado tipo de exame se altera. Qual é? O PTT (ou PTTa). Eu guardo assim: 'PITI'. PTT = intrínseca. Quando eu tenho um PTT alargado, o problema está na via intrínseca! Eu tenho que saber quem mora lá dentro...

VIA EXTRÍNSECA → MEDIDA PELO TAP e INR

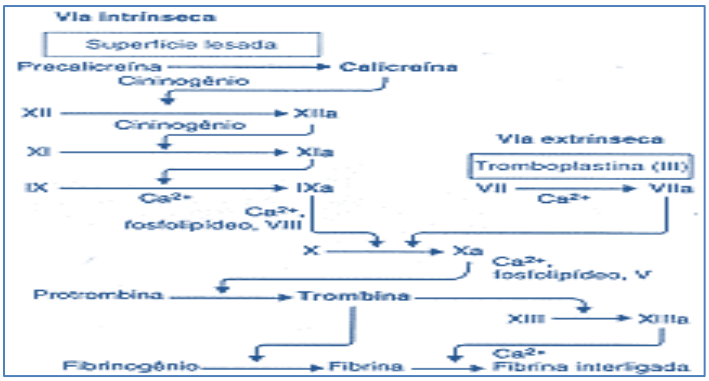
Quando a via extrínseca está escangalhada, qual é o exame que se altera? TAP (ou TP) e INR! Como eu guardo: 'TAPORFORA'. Via extrínseca... Então, quando eu tenho um TAP e um INR alargados, o problema está na via extrínseca! Tenho que saber quem mora aí dentro...

VIA COMUM → MEDIDA POR PTT + TAP

Quando a via comum está escangalhada, qual o exame que alarga? É COMUM! Se é COMUM, os dois alargam! Então, quando eu tenho PTT e TAP alargados, o problema está dentro da via comum! Também tenho que saber quem mora lá dentro... É simples isso! Agora vamos ter que mergulhar na cascata pra saber quem mora em cada via...

O TTPA é avaliado através da relação entre o TTPA do laboratório (ex: 80) e o TTPA do paciente (ex: 40). Nesse caso, a relação entre um e outro é igual a 2.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina



Vamos entender de uma vez por todas: como já dito, a hemostasia secundária é responsável por 'não deixar sangrar novamente'. Vamos começar pela via intrínseca, que é medida pelo PTT. Para ativar a via intrínseca, pessoal, eu preciso do cininogênio de alto peso molecular (CAPM). O que é o CAPM? Carga negativa! Putz... Carga negativa? O que ativa a via intrínseca é a carga negativa? Dentro do meu corpo tem um monte de carga negativa... Isso quer dizer que a via intrínseca está ativada o tempo todo no meu corpo? Não! Essa ativação com carga negativa que eu tô falando aqui acontece no VIDRO. Para saber o PTT, você tem que jogar carga negativa no tubo de ensaio e ver o que acontece no sangue que está dentro desse tubo! Quando você joga a carga negativa, você transforma o fator XII em XII ativado. E o XII fica louco para ativar o XI! Só que como essa ativação é esquisita, é com carga negativa, eu tenho pouco fator XII ativado para ativar o XI. Então, inicia-se um ciclo de feedback positivo conhecido como 'ciclo da calicreína', onde a pré-calicreína é clivada em calicreína. A calicreína ativa 'mais ainda' o fator XII em fator XII ativado. Calma... E quando chega o momento que eu tenho muito fator XII ativado, eu consigo ativar o fator XI, consigo transformar o fator XI em XI ativado. E o XI ativado, junto com seu grande comparsa, vem ativar o fator IX. E o IX, junto com seus dois grandes comparsas, vem ativar o fator VIII. E o VIII ativado começa a via comum a partir da ativação do fator X em fator X ativado.

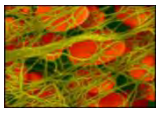
VIA INTRÍNSECA → 8, 9, 11

Beleza... Agora entende uma coisa: aquela ativação lá de XII, ciclo da calicreína e tal, não tem a menor importância pra gente no VIVO. As pessoas que tem falta de calicreína e de XII não sangram! Isso aí só é importante no tubo de ensaio! E quais são, então, os fatores importantes da via intrínseca? São os fatores VIII, IX e XI! 8, 9 e 11! E vocês já ouviram eu falar dessa sequência de fatores hoje... 8, 9 e 11! São os fatores de qual doença, gente? Hemofilia! A, B e C! Se você quer guardar os fatores que moram na via intrínseca, guarde os fatores da hemofilia A, B e C! 8, 9 e 11! Guardou? Se tem uma criança com hemartrose, com hematoma pós-vacina e que tem um PTT alargado, isso é hemofilia! Eu vou dosar o 8, 9 e 11 para saber qual é a hemofilia!

VIA EXTRÍNSECA → 7

Essa via aqui tem a ativação mais esquisita... Então, 'na verdade, na verdade mesmo', essa cascata de coagulação toda é ativada a partir da via extrínseca, medida pelo TAP e INR. E o gatilho que eu jogo no tubo de ensaio para ativar essa via extrínseca é o fator tecidual. Esse fator tecidual, pessoal, nada mais é do que o COLÁGENO. Então, entendam, de novo: primária e secundária se abraçando! O colágeno é gatilho para ativar a hemostasia primária e secundária! E olha como é fascinante, gente... Sabendo que a via extrínseca é a mais importante, malandramente, dentro dessa via, só existe UM fator de coagulação! É o fator VII! O fator VII, quando entra em contato com o colágeno, com o fator tecidual, ele imediatamente é ativado (em VII ativado), que vem a ativar o X e começar a via comum! Então, quando eu tenho um TAP e um INR alargado, onde é que está o problema? No fator VII! Tranquilo?

VIA COMUM → 5, 2, 10, 1



Agora... Eu preciso da intrínseca e da extrínseca para ativar o fator X e começar a via comum! Eu preciso dos dois lados funcionando, embora o lado da via extrínseca seja o mais importante. Mas eu preciso dos dois! Vamos entender agora a via comum! É a via intrínseca e extrínseca convergindo para ativar o X em X ativado. E quando eu ativo o X em X ativado, ele utiliza dois comparsas: o fator V e o cálcio! E agora eu quero abrir um grande parêntese com vocês, por causa do cálcio... Sem cálcio não há coagulação! Certo? Vamos lá... O fator X ativado, junto com o fator V ativado e com o cálcio, começam a ativar a protrombina em trombina! E a trombina vai pegar o fator de coagulação mais consumido de todos... Quem é o fator mais consumido de todos? É a 'corda' que liga IIBIIIA a IIBIIIA? Qual é o nome dessa corda? Fibrinogênio! Eu pedi pra que vocês guardassem a seguinte imagem: um monômero proteico pequenininho que ligava a IIBIIIA a IIBIIIA. Por que o fibrinogênio é o fator mais consumido de todos? A trombina pega o fibrinogênio (que é o fator I) e 'enfileira' o fibrinogênio. Você começa a ter uma fila de fibrinogênio! A trombina organiza uma fila de fibrinogênio! E essa fila agora vira uma trave de fibrinogênio! Sabe como é o nome dessa trave de fibrinogênio? Fibrina! A fibrina nada mais é do que um bando de fibrinogênio enfileirado! Várias traves de fibrina são colocadas em cima do tampão plaquetário! Várias traves em cima do tampão plaquetário que ficam parecidas com uma 'rede'. Rede de fibrina! Por que o fibrinogênio é o mais consumido de todos? Porque eu preciso de VÁRIOS fibrinogênios para fazer UMA trave de fibrina que vai ficar em cima do tampão plaquetário! Só que presta atenção... Só 'colocar' a rede de fibrina não resolve! Para que funcione, eu tenho que 'pregar' essa rede no vaso! Se eu só 'colocar', a corrente sanguínea vem e leva essa rede... Eu preciso de um 'prego' da rede de fibrina!

FATOR 13 → "PREGO DA REDE DE FIBRINA"

E esse prego, não por caso, é um fator de coagulação. O nome dele é 'fator de estabilização da fibrina'. Guarda do meu jeito! É o prego da rede de fibrina! Esse prego também é ativado pela trombina! É o fator XIII! E por que que eu tenho que conhecer isso, gente? Presta atenção: o fator XIII só funciona DENTRO DA GENTE! Entenda: o que são o PTT e o TAP? Você pega dois tubos de ensaio com o sangue do paciente e prepara esse sangue (não interessa como). Preparado, em um lado você dá o gatilho da via intrínseca (carga negativa) e no outro dá o gatilho da via extrínseca (fator tecidual/colágeno). E aí você espera quanto tempo demora pra formar a rede de fibrina no tubo de ensaio! Você conta em segundos quanto tempo demora pra isso acontecer! É por isso que TAP e PTT são expressos em segundos! Beleza... E qual a função do fator XIII? Pegar a rede de fibrina e grudar no vaso... Dentro do tubo de ensaio NÃO TEM VASO! Então, o fator XIII, dentro do tubo de ensaio, não tem qualquer função! Qual a importância de saber isso? Vai ter um paciente que vai ter um sangramento decorrente de problema na hemostasia secundária com TAP e PTT normais! Se tem um paciente com distúrbio da hemostasia secundária com TAP e PTT normais, é falta do fator XIII! Ele não é medido no tubo de ensaio! Fechou? Beleza... Ficou até tranquilo guardar que 8, 9 e 11 são da intrínseca e o 7 é da extrínseca... Como vou saber quem 'mora' na via comum? VIIXI Maria, é muita coisa... **VIIXI Maria! V-II-X-I Maria! Tem macete! V - II - X - I**

SEM CÁLCIO NÃO HÁ COAGULAÇÃO!

Por que é que eu tenho que saber que sem cálcio não há coagulação? Quando eu faço uma doação de sangue, aquele sangue que não coagula dentro da bolsa não coagula porque lá tem um quelante de cálcio! E qual a importância de saber isso? Isso é muito importante... Temos que entender a transfusão maciça!

TRANSFUSÃO MACIÇA (VOLEMIA TROCADA EM < 24 HORAS) → HIPOTERMIA + ALCALOSE METABÓLICA + HIPOCALCEMIA + HIPERCALEMIA

Vamos conceituar: transfusão maciça é quando você faz a volemia trocar em menos de 24h, o que geralmente acontece com o uso de **8-10 CONCENTRADOS DE HEMÁCIAS**. E é isso que aparece em prova... O que acontece quando você faz a transfusão maciça? Vamos pensar... O sangue normalmente está na geladeira para evitar que as células morram dentro da bolsa. Então, se você transfunde muito sangue para um paciente que está sangrando, por exemplo, às vezes não dá tempo de colocar a temperatura da bolsa com sangue igual a temperatura corporal do paciente. Por isso, quando você faz uma transfusão maciça, normalmente a temperatura do sangue é inferior à do paciente! Portanto, o primeiro distúrbio da homeostase de um paciente de transfusão maciça é a hipotermia... E dentro dessa bolsa, para que o sangue não coagule, existe um quelante do cálcio. Sem cálcio não há coagulação... Entenda: vimos na aula de nefrolitíase que quando temos um cálculo de urina ácida, você dá uma base... Como é o nome da base que você dá para esses pacientes? Citrato! E citrato é exatamente o nome do quelante de cálcio que está dentro da bolsa! Ou seja, se eu estou dando uma bolsa de sangue, dentro dessa bolsa tem citrato! Tem muita base! O que acontece com a gasometria? Alcalose... Qual a alteração gasométrica de uma transfusão maciça? Alcalose! E como o citrato é o quelante do cálcio, também ocorre hipocalcemia... Não precisa decorar! Só que há mais um distúrbio hidroeletrolítico que muita gente pode ter dificuldade de entender: é a hipercalemia. O que acontece aqui, pessoal? As células que estão dentro da bolsa, dentro da geladeira, algumas morrem... E quando as células morrem, o que acontece? Elas liberam o seu principal eletrólito intracelular... O potássio! Então, como dentro da bolsa algumas células estão mortas, tem potássio espalhado pela bolsa... Se eu dei muita bolsa, vai muito potássio... Hipercalemia! Fechou?

VALORES NORMAIS:

→ PTT (TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA): ATÉ 35 SEGUNDOS

→ TAP (TEMPO DE PROTROMBINA): ATÉ 14 SEGUNDOS

Agora você consegue entender os valores em segundos da via intrínseca e extrínseca! Já repararam que em um paciente normal o PTT é sempre maior que o TAP e o INR? Claro! Na via extrínseca, quando eu jogo o gatilho, só tem um fator para ser ativado: o VII! Na intrínseca, quando eu jogo a carga negativa, tem que passar por calicreína, XII, IX, VIII... Demora mais tempo pra fazer a rede de fibrina!

Entendendo...

A principal via de ativação é a via extrínseca, mas eu preciso da intrínseca também. O que acontece? O fator VII entra em contato com o fator tecidual e, pela via extrínseca, eu começo a ativar a cascata de coagulação (mas eu preciso da intrínseca funcionando). As duas vão convergir para transformar a protrombina em trombina. A trombina, como eu falei pra vocês, age em cima das plaquetas preparando elas para receber a rede de fibrina. Então, a trombina primeiro vem na plaqueta! Conversamos isso na hemostasia primária... Depois disso, essa mesma trombina pega o fibrinogênio e coloca em fila! Dessa forma, vários fibrinogênios formam uma trave de fibrina, que depois compõe a rede de fibrina. Acaba aqui? Não! Ainda tem que colocar o fator XIII para prender essa rede de fibrina no vaso! Conseguiram entender? Agora sim a gente pode começar a discutir distúrbios de coagulação...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Vamos ao que realmente interessa... Como avaliar a hemostasia secundária?

SITUAÇÃO 1: PTT ALARGADO + TAP (INR) NORMAL

Onde está o problema? VIA INTRÍNSECA (8, 9, 11)

Causas:

(1) HEMOFILIA A, B ou C (↓fator 8, 9, 11)

(2) DROGA: HEPARINA NÃO FRACIONADA

Para monitorar...

HNF: PTT

HBPM: FATOR Xa

Na via intrínseca, temos como doença a hemofilia. No caso da hemofilia A existe a falta do fator VIII, na hemofilia B é o fator IX, e na hemofilia C temos a falta do fator XI. Então, se eu tenho uma doença hereditária, geralmente uma criança de 2, 3, 4 anos que faz um hematoma pós-vacina e o PTT está alargado, eu irei pensar em hemofilia. Mas, você pode ter alteração do PTT por outros motivos além da hemofilia hereditária! Você pode ter alteração do PTT por uso de droga, que é a heparina não fracionada. Nós pedimos o PTT quando usamos a heparina não fracionada para saber o nível terapêutico da droga! A heparina não fracionada alarga o PTT! Então, pra saber se o meu paciente está anticoagulado ou não com HNF, eu preciso do PTT! E a HBPM? Precisa pedir algum exame? Não! No caso da heparina de baixo peso molecular, basta você dar a dose plena para o paciente ficar anticoagulado! Ah, mas eu sou estressado... Eu QUERO saber se ele está anticoagulado mesmo assim... Nesse caso, guarda do jeito do titio: qual é a HBPM que a gente conhece na nossa prática? EnoXaparina. Nome comercial? CleXane. Vocês acham que esse 'X' está aí porque? Você tem que dosar o X ativado!

O que tenho que saber de hemofilias? RECESSIVAS LIGADAS AO X/INÍCIO AOS 2-4 ANOS/DÁ PARA DIAGNOSTICAR COM A DOSAGEM DOS FATORES/HEMARTROSES/HEMATOMAS PÓS-VACINA

Do ponto de vista de hemofilia, a gente tem algumas coisas para lembrar pra vocês: é uma doença recessiva ligada ao X que geralmente aparece dos 2-4 anos. É incomum surgir antes do primeiro ano de vida. Na prova, provavelmente você vai ter escrito hemartrose ou hematoma pós-vacina! E detalhe aqui, pessoal: existe também a hemofilia adquirida, que nós vamos ver daqui a pouco. Essa aqui é a hemofilia hereditária! E só mais um detalhe: se perguntarem pra vocês qual é a hemofilia hereditária mais comum, saiba que a prevalência está em ordem! A mais prevalente é a A (1 para cada 10.000 nascimentos), seguida da B (1 para cada 100.000), e posteriormente a C (muito mais rara).

Classificação:

GRAVE *(atividade do fator < 1%)*

MODERADA *(atividade do fator 1-5%*

LEVE *(atividade do fator entre 6-30%). CORRESPONDE A 40% DOS CASOS! Por isso pode passar despercebida na infância e ser diagnosticada somente na fase adulta (geralmente após grandes traumas ou cirurgias).*

Tratamento:

HEMOFILIA A: FATOR VIII, CRIO OU PLASMA FRESCO
HEMOFILIA B: FATOR IX OU PLASMA FRESCO
HEMOFILIA C: PLASMA FRESCO
POSSIBILIDADES: agentes antifibrinolíticos previnem sangramentos mucosos | DDAVP aumenta expressão de FvWB e fator VIII, sendo útil apenas na hemofilia A.
ATENÇÃO - ANTICORPOS INIBIDORES: *infelizmente existe uma complicação do tratamento com esses fatores de coagulação exógenos, que é a formação de anticorpos contra os mesmos, chamados de "inibidores". Isso ocorre em 10-30% dos doentes, sendo mais comum nos portadores de doença mais grave. Nesses casos, o paciente deixa de responder ao tratamento convencional. O diagnóstico é dado após a mistura 1:1 do plasma do paciente com plasma normal: havendo um inibidor no plasma do paciente, o PTTa não é corrigido, pois, neste caso, os anticorpos inibidores inativam também o fator VIII presente no plasma. Uma opção para o seu manejo é o aumento da dose do fator exógeno. Outra opção é a infusão de hemoderivados e hemocomponentes que "bypassam" o fator VIII na cascata de coagulação, como o concentrado protrombínico e o fator VII recombinante. Outra opção é o tratamento com "indução de tolerância imune". como será visto em tópico específico.*

SITUAÇÃO 2: PTT NORMAL + TAP (INR) ALARGADO

Onde está o problema? VIA EXTRÍNSECA (7)

Causas:

(1) HEREDITÁRIA (RARO)

Ter algum problema no fator VII é raríssimo! É muito raro! A deficiência de fator 7 é tão rara que não tem nem um nome específico! E o que e quero dizer com isso? Se eu tenho uma pessoa com TAP alargado, isso muito provavelmente não é hereditário, é ADQUIRIDO!

(2) DROGA: CUMARÍNICO

Quando eu uso a HNF, eu solicito o PTT. Qual é o anticoagulante que eu tenho que solicitar o TAP e o INR para avaliar os níveis terapêuticos? É o cumarínico! Só que... O TAP ou INR também podem ser utilizados como classificação prognóstica de CHILD (cirrose), lembra? Então, o paciente hepatopata também alarga o TAP! E tem muita gente que não consegue entender isso... Isso acontece porque a hepatopatia faz o fígado parar de produzir TODOS os fatores de coagulação, mas... Porque eu SÓ peço o TAP? Pensa comigo... Se a pessoa deixa de produzir todos os fatores de coagulação, TAP e PTT teriam que alargar. Por que o paciente cirrótico da sua enfermaria só alarga o TAP? Estranho... Olha que legal: quando o fígado para de produzir todos os fatores de coagulação, um deles tem a meia-vida mais curta de todas! É o fator VII! Então, o primeiro a morrer é o VII e isso alarga o TAP! Os outros demoram tanto pra morrer, tanto, tanto, tanto, que demora a alargar o PTT! Isso mesmo! Um hepatopata grave, depois de muito, muito tempo, também pode alargar o PTT! Só que é mais fácil o paciente morrer antes disso! Deu pra entender? É por isso que só o TAP alarga!

(3) HEPATOPATIA (↓FATORES) OU COLESTASE (↓VITAMINA K)*

Só que tem um problema... Se chegou um paciente cirrótico pra você com o TAP alargado, você logo pensa que o fígado foi pra cucuia. Não produz mais fator de coagulação... Mas presta atenção nisso, pessoal. A cirrose é a desorganização da arquitetura hepática! Quando você tem cirrose, você passa a ter dificuldade de jogar bile no duodeno! Os pacientes com cirrose tem algum grau de colestase! Entenda: devido a falta de bile no duodeno, existe uma dificuldade de absorver as vitaminas lipossolúveis (ADEK). E olha só... A vitamina K é combustível no fígado para alguns fatores de coagulação! Quais são os fatores de coagulação vitamina K dependentes? II, VII, IX e X. Eu guardo assim: '2 + 7 = 9 e quem tira 9 tira 10'.

2, 7, 9, 10 → VITAMINA K DEPENDENTES!

Então... Quando eu tenho um paciente hepatopata e ele tem um TAP alargado, vamos pensar que ou o fígado dele foi pra cucuia, ou que ele tem um fígado que está relativamente bom, mas que tem colestase. Como é que eu vou fazer essa diferenciação? A gente pode fazer isso na beira do leito... Fique atento! Em todo paciente hepatopata com TAP alargado, você tem que fazer essa pergunta! Onde está o problema? Como resolver?

O que fazer nesses casos para diferenciar? DAR VITAMINA K PARENTERAL POR 3 DIAS!

Normalizou o INR? COLESTASE! Não normalizou o INR? HEPATOPATIA!

Ué... Devemos dar vitamina K! Agora... Eu tenho que dar a vitamina K por via PARENTERAL! Eu tenho que 'bypassar' a absorção intestinal! É via venosa ou intramuscular! Normalmente fazemos por 3 dias e analisamos o resultado! Se eu dei vitamina K, e o fígado respondeu (normalizou o INR), sinal de que ainda há uma reserve hepática! Se eu dei combustível e o fígado resolveu, sinal de que o problema era falta de combustível! Falta de combustível por colestase! O problema era falta de vitamina K. Se eu dei vitamina K, e o fígado não normalizou o INR é sinal que mesmo eu dando o combustível direto para o fígado, ele não responde! Sinal de que ele foi pra cucuia! Sinal de que esse paciente tem uma hepatopatia grave! Esse TAP e esse INR só vão se resolver com PLASMA! Você vai ter que dar o fator pronto! O fígado não produz mais!

(4) DOENÇA HEMORRÁGICA DO RN (2º AO 7º DIA DE VIDA)

Outra situação que pode alargar o TAP é a doença hemorrágica do RN. Aqui geralmente é a criança que nasceu em casa, com parteira, e não recebeu a vitamina K intramuscular. Vão faltar os fatores de coagulação vitamina K dependentes... Acabam sangrando, o que normalmente acontece entre o 2º e o 7º dia de vida. É facilmente revertida se você administrar vitamina K ou plasma se for mais grave.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

SITUAÇÃO 3: PTT ALARGADO + TAP (INR) ALARGADO

Onde está o problema? VIA COMUM (5, 2, 10, 1 – 'VIIXI').

Causa principal: CIVD

"O TEMPO DE TROMBINA ESTÁ PARA O FIBRINOGÊNIO ASSIM COMO O TEMPO DE SANGRAMENTO ESTÁ PARA AS PLAQUETAS"

Desses fatores da via comum, como já falei pra vocês, o mais importante é o I (fibrinogênio). E agora, pessoal, muita atenção! Quando eu tenho a via comum escangalhada, eu sou OBRIGADO a medir o fibrinogênio! Sou obrigado a medir o fibrinogênio porque ele é o mais consumido de todos! Sendo que... Quando eu faço a medida do fibrinogênio, OBRIGATORIAMENTE eu também tenho que dosar o TEMPO DE TROMBINA! E a agora, pessoal, eu vou fazer uma analogia que, no limite, está errada, mas guarde assim: qual a relação do fibrinogênio com o tempo de trombina? O tempo de trombina está para o fibrinogênio, assim como o tempo de sangramento está para plaquetas! Vamos entender essa brincadeira... Se eu tenho contagem plaquetária baixa, o que acontece com o tempo de sangramento? Alarga! Não é assim? Se eu quero avaliar função plaquetária, a contagem plaquetária tem que estar normal e, se tiver disfunção, o tempo de sangramento alarga. Não é assim? Passa tudo isso para o fibrinogênio e tempo de trombina. Se eu tenho fibrinogênio baixo, o que acontece com o tempo de trombina? Alarga. E se eu quero avaliar função do fibrinogênio, eu tenho que estar com fibrinogênio normal e o tempo de trombina alargado! Esse é o jogo! No limite, está errado, mas guarda assim! Então, sempre que eu meço o fibrinogênio, eu vejo o tempo de trombina! Assim, eu vejo quantidade e qualidade! E, poxa... O fibrinogênio é o mais consumido de todos na GRANDE doença que faz consumo de fatores de coagulação, que é a CIVD! É um grande barato essa doença... Vamos ver!

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA (CIVD)

LIBERAÇÃO DE FATOR TECIDUAL COM LESÃO CAPILAR COM HEMÓLISE + ESQUIZÓCITOS

Vamos entender a fisiopatologia... Os pacientes com CIVD, porque tem sepse por gram negativo (pode ser por gram positivo também), porque tem leucemia M3, independente do motivo, no final das contas, acontece a mesma coisa: ocorre a liberação do fator tecidual! Pára pra entender agora! O fator tecidual é colágeno! Parece muito com colágeno! Lembra que o colágeno é fundamental para ativar plaqueta e para ativar a via extrínseca! E aí, pessoal, o que acontece? Esse fator tecidual, pessoal, aqui, vai fazer a mesma confusão que o FVW fez na PTT! Esse fator tecidual vai encalhar no capilar e fazer uma doença no meu microvaso! A hemácia vai passar por aquele microvaso, vai amassar, ficar esquisita e sofrer hemólise! Então, tudo que a gente entendeu a respeito da PTT com o FVW fazendo anemia hemolítica microangiopática também vale aqui! Só que você troca o 'FVW grandão' para fator tecidual!

ATIVAÇÃO E CONSUMO PLAQUETÁRIO TROMBOSE + SANGRAMENTO

Agora olha que legal... Lembra que a plaqueta fica procurando o colágeno do vaso... Quando essa plaqueta se depara na circulação com um fator tecidual (que é igualzinho ao colágeno) passando do lado dela, pimba! Ela se agarra a esse fator tecidual! O problema é que o fator tecidual é igual, mas NÃO É COLÁGENO! Quando a plaqueta se agarra a esse fator tecidual, ela pensa: 'meu Deus, que vergonha, isso não é colágeno... Vou me suicidar'. Boom! A plaqueta morre... Quando a plaqueta se liga nesse fator tecidual, ela se suicida de vergonha! É isso que acontece! Ela faz apoptose...

↑TS E ↓PLAQUETAS → A "BALANÇA" COSTUMA PENDER PARA A HEMORRAGIA!

E se morre plaqueta, cai a contagem plaquetária... O que acontece com o tempo de sangramento? Alarga!

CONSUMO DE FATORES DE COAGULAÇÃO

Eu tenho através do fator tecidual a ativação da via extrínseca, onde eu tenho o consumo de todos os fatores de coagulação! Quando eu faço o consumo de todos os fatores de coagulação, alargam TAP e PTT.

↑TAP E PTT, ↓FIBRINOGÊNIO (< 70-100) E ↑TEMPO DE TROMBINA

E agora pra entender, pessoal! Quando eu ativo muita cascata de coagulação, eu faço o consumo de todos os fatores, mas o que mais cai é o fibrinogênio! E quando eu tenho alargamento de TAP e PTT eu peço fibrinogênio e tempo de trombina! E eu sei que o fibrinogênio tá sendo utilizado pra cacete! Vai cair! Quando o fibrinogênio cai... Faz a analogia! O que acontece com o tempo de trombina? Alarga! Esse é o laboratório da CIVD! Difícil? Não...

MICROTROMBOS DE FIBRINA COM ISQUEMIA SISTÊMICA (IRA, INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA, RNC...)

E olha que bacana, pessoal... Você começa a fazer traves de fibrina pra caramba, começa a consumir fibrinogênio... E essas traves de fibrina agora não tem trombo plaquetário pra ser colocada em cima! As plaquetas estão morrendo! Olha que bacana! É um monte de trave de fibrina passeando livre pelo sangue! Elas acabam começando a fazer isquemia pelo corpo inteiro! Essas traves de fibrina começam a encalhar no capilar! São 'trombos' de fibrina provocando isquemia! Só que agora, ao contrário da PTT, onde tínhamos uma isquemia muito, muito, muito relacionada ao SNC (e algumas vezes ao rim), essa isquemia é sistêmica! E assim você consegue entender a principal causa de morte da CIVD... Esse paciente não morre por causa do sangramento! Ele morre por causa de isquemia sistêmica! Todo o corpo do paciente começa a isquemiar! Ele morre disso! Como é o nome de 'todo o corpo do paciente começa a morrer'? Disfunção múltipla de órgãos e sistemas! Qual a principal causa de morte na CIVD? Disfunção múltipla de órgãos e sistemas! Não é sangramento! É isquemia sistêmica que está acontecendo!

- ✓ **Causas: AGUDAS (sepse, emergências obstétricas, politraumatizados, grandes queimados, fármacos, rabdomiólise → predomínio de eventos HEMORRÁGICOS e MICROTROMBOSE DIFUSA [IRA, disfunção hepática, gangrena digital]); CRÔNICA (ex: neoplasias sólidas → caracterizada por tromboses de repetição).**

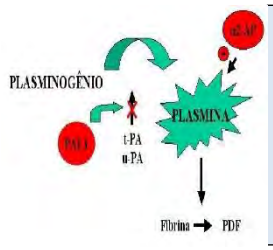
FIBRINÓLISE: ↑PDF (D-DÍMERO)

Só que teu corpo não fica assistindo isso de forma passiva! Ele não vai ficar vendo o rim morrer, pulmão, adrenal, fígado morrendo à toda... Ele consegue a lutar contra esses 'trombos' de fibrina! Como ele tenta fazer isso? Ele começa a tentar 'quebrar' essa fibrina! Ele começa a fazer a lise dessas fibrinas! Ativa o sistema fibrinolítico! Começa a haver uma fibrinólise! E para fechar a tampa da panela... Quando eu quebro as traves de fibrina, começa a aparecer na circulação os pedaços dessa quebra! Quem são esses pedaços? São os produtos da degradação dessa fibrina! Aumenta PDF ('produto de degradação da fibrina')! Qual o principal PDF que aumenta na CIVD? Vocês conhecem... Aumenta em qualquer estado de fibrinólise! É o D-dímero! Você entende agora porque ele aumenta na embolia pulmonar! Tem um trombo dentro do vaso pulmonar e teu corpo tenta quebrar aquilo! Quebra fibrina!

DEVE-SE TRATAR A CAUSA + SUPORTE (reposição de plaquetas, crioprecipitado, plasma...). Se CIVD crônica: anticoagulação.

Como é que trata? Você vai tratar a sepse! Na leucemia M3 nós temos o ácido transretinoico... Vimos isso melhor em infectologia.

Entendendo melhor o sistema fibrinolítico...



Interferem no Sistema Fibrinolítico

Trombolíticos: alteplase, estreptoquinase, uroquinase

Inibidores da ativação do plasminogênio: ácido épsilon aminocapróico (EACA), ácido tranexâmico

O plasminogênio é uma proteína que pode estar circulando no sangue ou repousando sobre a rede de fibrina. Quando entra em contato com o tPA, vira plasmina, que degrada a rede de fibrina, gerando o aumento de PDF (produtos da degradação da fibrina) na circulação (principalmente D-dímero).

SITUAÇÃO 4: PTT NORMAL + TAP (INR) NORMAL

Causa? DEFICIÊNCIA DE FATOR 13 → TESTE DA SOLUBILIDADE DA UREIA 5M POSITIVO

O paciente tá sangrando com as provas de hemostasia secundária normais... O malandro vai falar: é problema de hemostasia primária! Só que, na questão de prova, o paciente tá com contagem plaquetária normal, com tempo de sangramento normal e tem um hematoma pós vacina e com o TAP e TTP normais! É um sangramento da hemostasia secundária, mas que está com todos os exames normais! Onde é que se encontra o problema? Tá faltando alguém quem não aparece no exame laboratorial, o **fator de coagulação XIII**! E como é que você faz pra detectar a deficiência do fator XIII? Olha a maldade... Teste da solubilidade da ureia 5m positivo. A morte é mais suave... Mas cai!

COAGULOPATIAS - INTRODUÇÃO

Transfundir o que? Quando?

Pessoal, se o cara tem hemofilia pela falta do VIII eu dou VIII; falta do IX, eu dou IX; falta do XI, eu dou XI! Depende do que está faltando... O detalhe é o seguinte: quando eu não sei qual tá faltando, eu dou todos!

PLASMA FRESCO: REPOSIÇÃO DE TODOS OS FATORES

Por exemplo, na CIVD todos estão consumidos, então eu tenho que dar todos! E qual é o componente sanguíneo que possui todos os componentes de coagulação? O PLASMA!

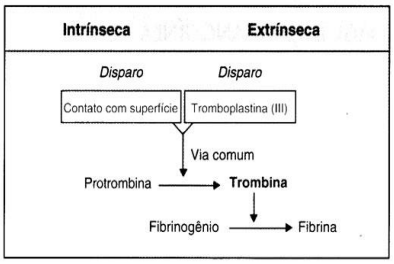
CRIOPRECIPITADO: REPOSIÇÃO DE FIBRINOGÊNIO

Agora... Olha o problema! Entenda! Não decore! Na CIVD, por exemplo, eu tenho que dar todos os fatores de coagulação, mas o consumo maior é de fibrinogênio! Normalmente o fibrinogênio na CIVD está abaixo de 100 ou 70 (depende do consenso). Se eu tentar repor o fibrinogênio, que está muito mais baixo que todos os outros fatores de coagulação, com plasma, eu teria que dar tanto plasma, tanto plasma, tanto plasma, que o paciente faria uma expansão volêmica muito intensa e entraria em edema agudo de pulmão! Então, eu preciso de um outro componente que seja mais rico de fibrinogênio para tratar a CIVD! Então, eu faço a reposição de todos os fatores com plasma (2 bolsas) e com um outro componente que é rico em fibrinogênio! Vocês conhecem... Você pega o plasma que está congelado no freezer e colocam ele para descongelar na geladeira. Começa a precipitar uma água geladinha desse plasma congelado. Qual é o nome dessa 'água precipitada geladinha'? Crioprecipitado! É riquíssimo em fibrinogênio! Tem muito fator VIII também... Só para ter uma ideia: para repor uma quantidade X de fibrinogênio, 10 bolsas de plasma equivalem a 2 pacotinhos de crioprecipitado.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Não melhorou? DIAGNÓSTICO COM INIBIDOR DE FATOR. Conduta? PROTROMBINA!

Se você der plasma e a paciente não melhorar, continuar com o PTT alargado, 3 coisas podem estar acontecendo: (1) você deu pouco plasma; (2) o plasma está velho; (3) o plasma está sendo assassinado dentro da paciente. Isso acontece em mulher esquisita! Na mulher puérpera, principalmente! Ela começa a fazer anticorpo contra fator de coagulação! No puerpério! E o principal fator de coagulação envolvido é o fator VIII! Por isso o PTT fica alargado! Eu poderia ligar um caminhão pipa de plasma nessa mulher que não ia funcionar! A cascata tá quebrada lá em cima! Não funciona! Eu preciso das duas vias funcionando para ativar o X e continuar a cascata! Essa aqui, pessoal, é a tal da hemofilia adquirida! É quando a pessoa começa a ter falta de fator por causa de anticorpo! Mais comum na mulher! Mais comum no puerpério... Troço esquisito!



Como é que você vai tratar essa paciente? Olha que bonito... As duas vias precisam estar funcionando para ativar o X da via comum. O corticoide pode ser utilizado, mas não é eficaz. O que você pode fazer? Se a intrínseca e a extrínseca não estão funcionando, eu começo a ativar a via comum 'lá embaixo'! Eu dou diretamente a protrombina! Quando ela bate no sangue, ela imediatamente vira trombina! A trombina organiza o fibrinogênio e promove as redes de fibrina! Pega o fator XIII e gruda a fibrina no vaso! Pronto... Resolvido o problema! Dou o 'complexo de protrombina'! A paciente melhora!

O principal fator envolvido com os anticorpos é o VIII! Isso ocorre principalmente em MULHERES PUÉRPERAS!

COAGULOPATIAS ADQUIRIDAS (ANTICOAGULANTES E TROMBOLÍTICOS)

QUAIS SÃO OS DISTÚRBIOS ADQUIRIDOS DA COAGULAÇÃO?

- Uso de drogas como anticoagulantes e trombolíticos fora da faixa terapêutica
- CIVD
- Hepatopatia cursando com deficiência dos fatores de coagulação (a maioria é de produção hepática)
- Deficiência de vitamina K não relacionada a drogas
- Fibrinólise primária
- Presença de anticorpos contra os fatores de coagulação ("hemofilia adquirida")
- Doença de von Willebrand adquirida
OS MAIS IMPORTANTES PARA A PROVA SÃO AS DROGAS E CIVD!

Breve revisão...

CUMARÍNICO → ANTI-VITAMINA K → DEPLEÇÃO INICIAL: ↓PROTEÍNA C = EFEITO PRÓ-COAGULANTE NOS PRIMEIROS 3 DIAS!

Vamos entende porque o cumarínico tem efeitopró-coagulante nos primeiros 3 dias. É um medicamento anti-vitamina K! Portanto, sem este combustível (vitamina K), o fígado pára de produzir os fatores II, VII, XI e X. Então, o efeito pró-coagulante acontece pois além da vitamina K exercer influência negativa na produção destes 4 fatores de pró-coagulantes, ela também é combustível para o fígado produzir fatores ANTIcoagulantes, que são as PROTEÍNAS C e S. Esses são os fatores anticoagulantes dependentes de vitamina K! Quando cai vitamina K, cai todo mundo, mas quem cai primeiro é a proteína C, que é anticoagulante! É um fator que não deixa o meu sangue coagular! É por causa disso que nos 3 primeiros dias o efeito inicial é pró-coagulante. E qual é a importância disso? Nenhuma! Por que? Porque a meia-vida do fator VII é muito curta! Isso acaba contrabalançando esse efeito pró-coagulante. Por isso ele não é tão intenso assim...

DEPLEÇÃO POSTERIOR (3 DIAS): ↓FATOR 7. EFEITO ANTICOAGULANTE: ALARGA TAP/INR.

E como o fator VII pertence à via extrínseca, eu tenho alargamento do TAP/INR! Então, primeiramente cai a proteína C; o fator VII vem caindo e lá pelo 3º dia, a queda do VII ULTRAPASSA a queda da proteína C! E agora sim... Quando o fator VII está menor do que a proteína C, nós temos o efeito anticoagulante da medicação. E como o VII é da via extrínseca, alarga TAP e INR.

EU INICIO CUMARÍNICO JUNTO COM HEPARINA QUANDO O PACIENTE JÁ TEM TROMBOSE!

É por isso que iniciamos o cumarínico junto com uma heparina, justamente para cobrir esse efeito pró-coagulante inicial. Eu sempre tenho que fazer isso? Claro que não... Para o paciente que tem uma fibrilação atrial, um trombo lá no átrio e você quer fazer cumarínico, você não interna ele para fazer cumarínico, heparina para proteger nos primeiros 3 dias... Você começa o cumarínico e ponto! Esse efeito pró-coagulante é pequeno... Não é significativo! Quando é que você tem que começar heparina e cumarínico junto? Quando o paciente JÁ ESTÁ em trombose! Quando ele está com TVP, TEP... Assim você começa os dois juntos! Aqui já existe trombose! Se você fizer só o warfarin, ele vai trombosar ainda mais! Tem que dar heparina para cobrir isso!

COMPLICAÇÃO: NECROSE HEMORRÁGICA CUTÂNEA → PROTEÍNA C JÁ ESTAVA BAIXA. CONDUTA? SUSPENDER O CUMARÍNICO E INICIAR HEPARINA!

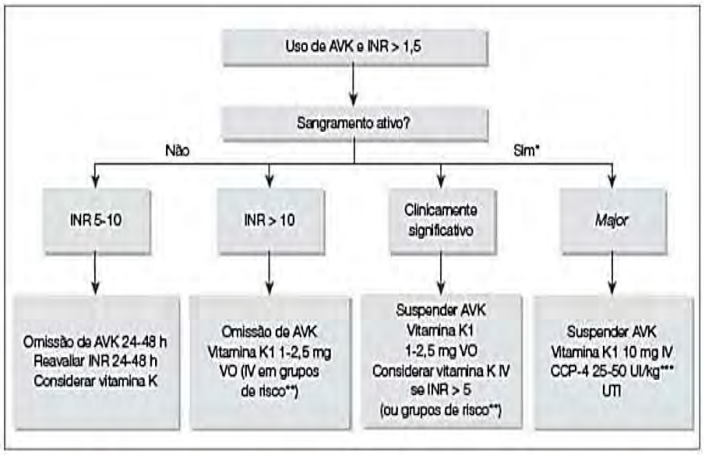
Existe uma complicação chamada de necrose hemorrágica cutânea. Por que pode acontecer? Eu dei warfarin ambulatorialmente para o meu paciente. Olha pra cá... Por que eu dei warfarin e essa pessoa necrosou a pele? Por que o efeito pró-coagulante foi tão intenso a ponto de necrosar a pele? Porque você deu o azar de esse paciente já ter uma proteína C baixa! É um paciente que já tem uma tendência pró-coagulante! Quando você fez o warfarin, essa proteína C despencou... E não deu tempo do VII compensar. A proteína C já veio baixa de fábrica... O que fazer aqui? Suspender o cumarínico e começar a heparina! É difícil isso acontecer... O paciente com proteína C baixa já deve ter um episódio de trombose, já deve ter TVP (o que faria você usar heparina concomitante)... Com a clínica você pode evitar que isso aconteça!

Observe que ocorre depleção de fatores coagulantes e anticoagulantes, mas o efeito desta droga é mais pronunciado em dois fatores de meia-vida curta, um deles é pró-coagulante (fator VII) e o outro é anticoagulante (proteína C). Esse dado é fundamental para entedermos o porquê das alterações laboratoriais e de uma complicação rara (menos de 0,1% dos usuários da droga), mas frequente em provas, a **WISN (Warfarin Induce Skin Necrosis).**

DROGAS QUE INTERAGEM COM O WARFARIN	
AUMENTAM O EFEITO	**REDUZEM O EFEITO**
ANTIBIÓTICOS: SMZ-TMP, sulfonamidas, fluoroquinolonas, metronidazol, cloranfenicol, isoniazida, miconazol. **ANTI-INFLAMATÓRIOS:** fenilbutazona, salicilatos **DROGAS CARDIOVASCULARES:** amiodarona, propafenona, quinidina **OUTROS:** alopurinol, sulfonilureias, dissulfiram, etanol, omeprazol, cimetidina, clofibrato, diazóxido, tamoxifen **QUESTIONÁVEIS:** paracetamol, propranolol, ranitidina, celecoxibe, rofexocibe, macrolídeos, tetraciclinas, PTU, hormônio tireoidiano	**INIBIDORES DA P450:** barbitúricos, carbamazepina, rifampcina, fenitoína, griseofulvina **INIBIDORES DA ABSORÇÃO:** hidróxido de alumínio, colestiramina **PRÓ-COAGULANTES:** vitamina K (incluindo fonte dietética), estrogênios, contraceptivos orais

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ACIDENTE COM CUMARÍNICOS



CONDUTA EM PACIENTES EM USO DE CUMARÍNICOS, SUBMETIDOS A PROCEDIMENTO CIRÚRGICO
1. CIRURGIA/PROCEDIMENTO DE EMERGÊNCIA, REALIZADA NO MESMO DIA: suspender o cumarínico e administrar PLASMA FRESCO CONGELADO + VITAMINA K IV/SC (5-10mg)
2. CIRURGIA/PROCEDIMENTO DE URGÊNCIA, REALIZADA ENTRE 1-4 DIAS: suspender o cumarínico e administrar VITAMINA K VO (2-4mg)
3. CIRURGIA OU PROCEDIMENTOS ELETIVOS, COM RISCO DE SANGRAMENTO, EM PACIENTES COM BAIXO RISCO DE TROMBOSE: suspender o cumarínico 5 dias antes e liberar para o procedimento se INR < 1,5 e atividade de protrombina > 50%.
4. CIRURGIA OU PROCEDIMENTOS ELETIVOS, COM RISCO DE SANGRAMENTO, EM PACIENTES COM ALTO RISCO DE TROMBOSE*: suspender o cumarínico 5 dias antes, iniciando-se heparina (HNF ou HBPM) 12 horas após (ou quando o INR for < 2); liberar para o procedimento se INR < 1,5 e atividade de protrombina > 50%; suspender a HBPM 12-24 horas antes do procedimento; se HNF, suspender 4-6 horas pré-procedimento.

(*) Alto risco de trombose?

- Prótese valvar mecânica
- Fibrilação atrial de alto risco para TEP (doença mitral reumática, FE < 40%, HAS, hipertireoidismo, idade > 65 anos, história de evento prévio TVP ou TEP há menos de 3 meses
- Estado de hipercoagubilidade com história de evento tromboembólico

Ajuste de dose do Warfarin (para INR alvo 2-3)						
INR	**< 1,5**	**1,5-1,9***	**2-3**	**3,1-4***	**4,1-4,9**	**≥ 5**
Dose	**↑10-20%**	**↑5-10%**	**Manter**	**↓5-10%**	**↓10%**	**Suspender INR no alvo e reiniciar dose ↓10-15%**
Próximo INR em...	**4-5 dias**	**7-14 dias**	**Ver abaixo**	**7-14 dias**	**4-8 dias**	**≥ 3 dias**
(*) Segundo a Chest, o INR 0,5 acima ou abaixo do alvo em paciente que vinha com exames constantemente no alvo não necessariamente demanda alteração da dose, podendo a mesma ser mantida e o exame repetido em 1-2 semanas.						

Quando solicitar um novo INR para pacientes com exame na faixa desejada?	
Quantos INR consecutivos no alvo?	**Próximo INR em...**
1	**1 semana**
2	**2 semanas**
3	**3 semanas**
≥ 4	**4 semanas***
(*) Podemos aumentar este intervalo para até 12 semanas, segundo as recomendações da Chest	

E OS NOVOS ANTICOAGULANTES ORAIS?

DABIGATRAN: *inibidor direto de trombina.*

RIVAROXABAN, APIXABAN: *inibidor do fator Xa.*

VANTAGENS: *não precisam de monitorização: TAP, etc.*

ANTÍDOTOS:

- ***Rivaroxabana:* ANDEXANET ALFA**
- ***Dabigatrana:* IDARUCIZUMAB**
- ✓ ***Aprovados pelo FDA recentemente!***

Quando usar?

- Prevenção de embolização na fibrilação atrial.

- Prevenção e tratamento de TVP, TEP.

Quando preferir o Warfarin?

- Quando está dando certo! INR controlado! Custo!

- Dispepsia.

- Clearance de creatinina ≤ 30ml/minuto.

ACIDENTE COM SUPERCUMARÍNICOS

(veneno de rato/chumbinho)

NÃO ESTÁ SANGRANDO? ATROPINA. SANGRANDO? PLASMA + VITAMINA K + MANUTENÇÃO DE VITAMINA K POR 2 MESES.

Se o paciente toma chumbinho e chega pra você, faz só atropina. Se ele estiver sangrando, a reversão é a mesma, com plasma e vitamina K. Quando parar de sangrar, manda o paciente para casa e prescreve vitamina K em casa por 2 meses, porque o supercumarínico é uma droga de ação ULTRA-longa.

Em relação ao paciente que está usando cumarínico e vai operar...

ELETIVA: SUSPENDER POR 5 DIAS ± HEPARINA. OPERAR SE INR < 1,5

Se quiser fazer a reversão no pré-operatório, depende do tipo de cirurgia que vai ser feita. Se cirurgia eletiva, posso reverter o quadro com calma fazendo a suspensão do cumarínico 5 dias antes da cirurgia e, SE for o caso, começo com heparina... Exemplo: risco grande de trombose no pós-operatório. Lembrando: a heparina endovenosa tem meia-vida que varia de 0,5h-4h. Então, posso internar esse paciente e ficar com heparina até 4h antes da cirurgia para proteger o cara dessa trombose! Isso aí vai depender do risco de trombose do paciente... Às vezes, nem precisa fazer heparina plena, só profilática... Um erro que as pessoas cometem: você suspendeu por 5 dias o cumarínico, porque sabe que esse tempo é suficiente para que o fígado volte a produzir os fatores vitamina K dependentes. Só que você NÃO pode ir com esse conceito! Você tem que PROVAR que o warfarin foi embora... Tem que provar que o paciente, antes de entrar no centro cirúrgico, tem o II, VII, IX e X funcionando! E você prova isso pedindo o INR novamente! Se INR< 1,5, você prova laboratorialmente que o fator 7 voltou e pode realizar a cirurgia.

URGÊNCIA: SUSPENDE + PLASMA + VITAMINA K

Em caso de cirurgia de urgência, tenho que fazer a reversão aguda... Fica igual a conduta no sangramento grave! Suspendo a droga + plasma + vitamina K. Aqui é a mesma coisa...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ACIDENTE COM HEPARINAS

SANGRAMENTO LEVE: SUSPENDER

SANGRAMENTO GRAVE: SUSPENDER + SULFATO DE PROTAMINA (MAIS EFICIENTE NA HNF)

- ✓ **1mg de protamina antagoniza 100U de HNF → portanto, se o paciente sangrou imediatamente após um bolus de 5.000U de HNF, necessitará de 50mg de protamina; se o sangramento ocorrer durante a infusão de 1.250U/h de HNF, devemos antagonizar apenas a droga administrada na última hora (a meia-vida é de 1h) – portanto, para antagonizar 1.250U, devemos aplicar 12,5mg de protamina.**
- ✓ **No caso da HBPM, a protamina não é capaz de neutralizar totalmente os efeitos. É recomendado que, quando a HBPM foi aplicada nas últimas 8 horas, a protamina pode ser dada com a dose de 1mg para cada 1mg de enoxaparina. Uma segunda dose equivalente à metade da primeira dose pode ser administrada caso o sangramento persista. No caso da aplicação ter ocorrido há mais de 8h, doses menores são indicadas.**

Hoje a dose de heparina é 80U/kg em bolus e depois faz uma infusão que varia em média de 12-18U/kg/h. E aí você está no seu plantão. Chega um paciente com TVP e você começa heparinização plena (não esquecendo de antes solicitar a contagem plaquetária). Começou a heparina numa dose que é esquisita... Faz heparina e desce pra tomar um café porque o paciente está bem... Entra em cena aquela enfermeira que não gosta de recém formado: 'Dr, aquela paciente com TVP que o senhor começou com heparina está sangrando'. Se esse sangramento é leve, basta suspender a droga! A meia-vida da heparina IV é de meia hora a 4 horas. Daqui a pouco o sangramento vai embora! E aí a enfermeira acrescenta: 'Mas o sangramento é grave, Dr. Tá sangrando pelos olho, pelos ouvido, pelas orelha, pelos umbigo...' E o que faz agora? Tem que antagonizar a heparina! Vitamina K! Não... Vitamina K é do cumarínico... Plasma! Plasma também é do cumarínico... É sulfato de protamina! Sulfato de protamina! Beleza... E aí a enfermeira retruca: 'QUANTO?' Gente, cada 1mg de de sulfato de protamina antagoniza 100U de heparina ou 1mg de HBPM! E lembre! O antagonismo do sulfato de protamina com a HBPM não é tão eficiente quando a da HNF! Funciona, mas não é tão eficaz...

EFEITOS ADVERSOS DA HEPARINA: HIT, OSTEOPOROSE (uso crônico), URTICÁRIA, BRONCOESPASMO, ELEVAÇÃO DE TRANSAMINASES.

Observação extra...

TEMPO DE TROMBINA-RATIO = FATOR 1 NORMAL

Se ver esse termo, é sinal de que o fibrinogênio está normal! De vez em quando aparece em prova assim...

ACIDENTE COM TROMBOLÍTICOS

Essas drogas agem estimulando a terceira via da hemostasia, ou seja, transformando o plasminogênio em plasmina. Os trombolíticos vão degradar a fibrina e o fibrinogênio, levando à dissolução do coágulo. Quando ocorre sangramento, devemos repor, principalmente, o **FIBRINOGÊNIO, através de CRIOPRECIPITADO ou PLASMA FRESCO.**

HEPATOPATIAS

- O fígado é a grande fábrica da grande maioria dos fatores de coagulação. Na doença hepática ocorre depleção de quase todos os fatores, em especial os vitamina K dependentes (II, VII, IX, X). Por isso, as hepatopatias se caracterizam por um aumento mais pronunciado do TAP que do PTTa, já que o fator VII é o de meia-vida mais curta, sendo depletado mais facilmente - igual ao que acontece nos indivíduos que tomam warfarin.
- Uma curiosidade: pacientes com insuficiência hepática apresentam níveis normais ou elevados de fator VIII, que é produzido principalmente pelo endotélio. Assim, o encontro de discrasia sanguínea com baixos níveis de fator VIII nesses pacientes sugere outra patogenia sobrejacente, como CIVD.
- O tratamento inclui a administração de vitamina K parenteral SC ou IV e, nos casos de hepatopatia grave com hemorragia, devemos usar PLASMA + VITAMINA K. A vitamina K nem sempre é útil nesses pacientes, já que o problema principal é justamente a falência da "fábrica". Mesmo assim, como ocasionalmente eles também têm deficiência de vitamina K, devemos administrá-la e observar se existe redução do TAP após tal estímulo.
- No caso de estarmos preparando esses pacientes para um procedimento invasivo, devemos administrar plasma e plaquetas quando necessário (lembre-se que eles geralmente têm plaquetopenia devido à hipertensão porta com esplenomegalia), objetivando os seguintes parâmetros de segurança:

1. Plaquetas > 50.000 (ou > 100.000 para neurocirurgias e cirurgias oftalmológicas)
2. INR < 1,5 e atividade de protrombina > 50%.

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K

- Em adultos, as principais causas de depleção desta vitamina são as hepatopatias, a colestase, a má absorção intestinal e o uso prolongado de antibióticos. O tratamento é a reposição de vitamina SC ou IV, que restaura a hemostasia em 10-12 horas. A administração IM pode gerar hematoma. A reposição de plasma, junto com vitamina K, deve ser feita nos pacientes com sangramento grave.

FIBRINÓLISE PRIMÁRIA

- Uma rara condição hemorrágica é a fibrinólise primária, definida pelo aumento da formação de plasmina não estimulado pela formação de fibrina. Neste caso, a plasmina degrada o fibrinogênio (fibrinogenólise) e, eventualmente, os fatores V, VIII e XIII. As causas adquiridas principais são: doença hepática grave, carcinoma de próstata metastático, RTU de próstrata e uso de trombolíticos (este, no caso, seria uma causa de fibrinólise secundária).
- Os achados laboratoriais incluem hipofibrinogenemia, alargamento do TT e aumento dos PDF, mas sem elevação do Dímero-D. O PTT e o TP podem ou não estar alargados, dependendo do efeito da fibrinólise sobre os fatores V e VIII. O tratamento mais indicado (afastando-se CIVD) é a reposição de crioprecipitado, plasma fresco congelado e drogas antifibrinolíticas.

ANTICORPOS CONTRA FATORES DE COAGULAÇÃO (INIBIDORES)

- O organismo pode produzir anticorpos contra qualquer fator de coagulação (como se fosse uma doença autoimune).

Porém, a principal situação clínica na qual isso acontece é no HEMOFÍLICO A EM USO DE FATOR VIII. Em alguns casos, o paciente começa a produzir anticorpos do tipo IgG contra o fator VIII, o que causa a hemofilia adquirida ou síndrome antifator VIII. Outras ocasiões em que isso pode acontecer, raramente, é em pacientes LÚPICAS, em PUÉRPERAS e como SÍNDROME PARANEOPLÁSICA. Essa condição também é chamada de "hemofilia adquirida".

- O paciente apresenta sangramento do tipo hemostasia secundária, pois na ausência do fator VIII, a via intrínseca não consegue ativar a via comum.
- Para fazer o diagnóstico, é necessário um alto índice de suspeição clínica. O paciente apresenterá PTTa alargado com TAP normal. Porém, NÃO HAVERÁ RESPOSTA AO PLASMA, CRIOPRECIPITADO OU FATOR VIII, porque o fator VIII exógeno também será inibido pelos anticorpos circulantes. O diagnóstico é dado após MISTURA 1:1 DO PLASMA DO PACIENTE COM PLASMA NORMAL: havendo um inibidor no plasma do paciente, o PTTa não é corrigido, pois, neste caso, os anticorpos inibidores inativam também o fator VIII presente no plasma. Nesse caso, devemos ativar a cascata comum da coagulação de forma direta administrando COMPLEXO PROTROMBÍNICO OU FAVOR VII RECOMBINANTE.
- O tratamento com "indução de tolerância imune" ao longo de um ano, através da aplicação diária do fator de coagulação, possui eficácia em torno de 60%, podendo ser associado ou não ao rituximabe. Imunossupressão não costuma ser eficaz.

DOENÇA DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA

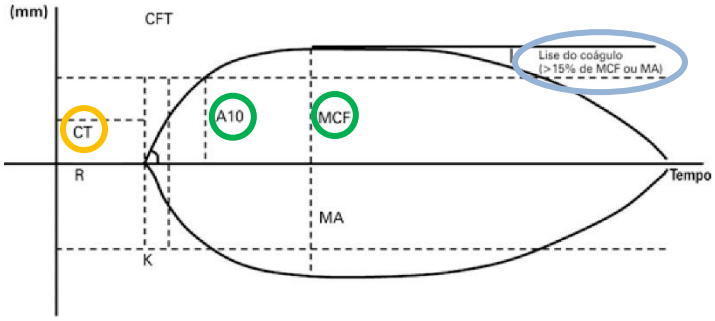
- Assim como a "hemofilia adquirida", existe essa outra condição, igualmente rara, mas geralmente associada à policitemia vera, à trombocitemia essencial e aos distúrbios linfoproliferativos e doenças autoimunes, como o LES.
- Uma outra curiosa causa descrita é a SÍNDROME DE HEYDE, caracterizada pela presença de angiodisplasia gastrointestinal em portadores de estenose aórtica. Acredita-se que o estresse de cisalhamento causado pela passagem do sangue através da válvula estenosada altere o FvWB, torando-o mais suscetível à degradação. Tal fato causa uma doença de vWb adquirida (do tipo II, por alteração qualitativa) e aumenta o risco de sangramento TGI. Essa condição é reversível após troca de valva aórtica. Embora pareça rodapé de livro, a doença de von Willebrand adquirida foi encontrada em 67-92% dos portadores de EA grave em um estudo de 2003.
- O tratamento é semelhante a DvWB hereditária. Nos casos de gamopatias monoclonais ou doenças autoimunes o tratamento com imunoglobulina IV parece aumentar a meia-vida do FvWB.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Resumão...

Alt. Laboratorial	Dist. da Hemostasia	Exemplos
TS alargado + Plaquetas normais	*Plaquetário Qualitativo*	*Uremia, antiplaquetários, B. Soulier, T. Glanzmann*
TS alargado + Plaquetas baixas	*Plaquetário Quantitativo*	*Hipertensão porta, PTI, PTT, SHU, etc*
TAP alargado + PTTa normal	*Via extrínseca (fator VII)*	*↓Vitamina K (precoce), warfarin, ↓fator VII*
TAP normal + PTTa alargado	*Via intrínseca (fator V, II, X, I)*	*C/sangramento: ↓fator VIII, IX ou XI, heparina S/sangramento: ↓CAPM, pré-calicreína ou fator XII*
TAP alargado + PTTa alargado	*Via comum ou Intrínseca + Extrínseca*	*↓fibrinogênio, protrombina, fator V ou X, ↓vit K (tardia), inibidor de trombina*
Sangramento 2º + TAP e PTTa normais	*Deficiência fat XIII ("prego da fibrina")*	*↓fator XIII*

2. TROMBOELASTOGRAMA



CT: *clotting time*; R: *reaction time*; CFT: *clot formation time*; K: *time*; MCF: *maximum clot firmness*; MA: *maximum amplitude*.

TEMPO DE COAGULAÇÃO (CT) 38-79 segundos (método EXTEM) e 100-240 segundos (método INTEM).

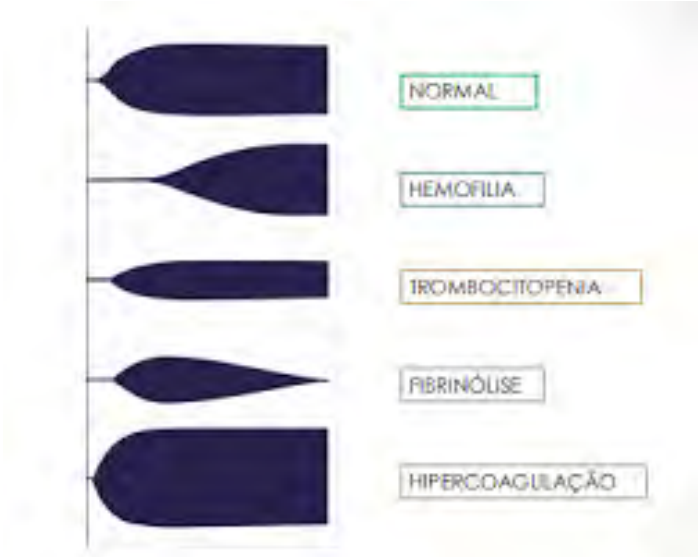
- Se alteração: deficiência em fator de coagulação.
- Tratamento com reposição do fator (através de PFC ou complexo protrombínico.

A10 ("FIRMEZA DO COÁGULO EM 10 MIN"): 43-65mm
MFC ("FIRMEZA MÁXIMA DO COÁGULO"): 50-72mm

- Se alterados: deficiência de plaqueta, fibrinogênio.
- Tratamento com reposição de plaquetas/crioprecipitado.

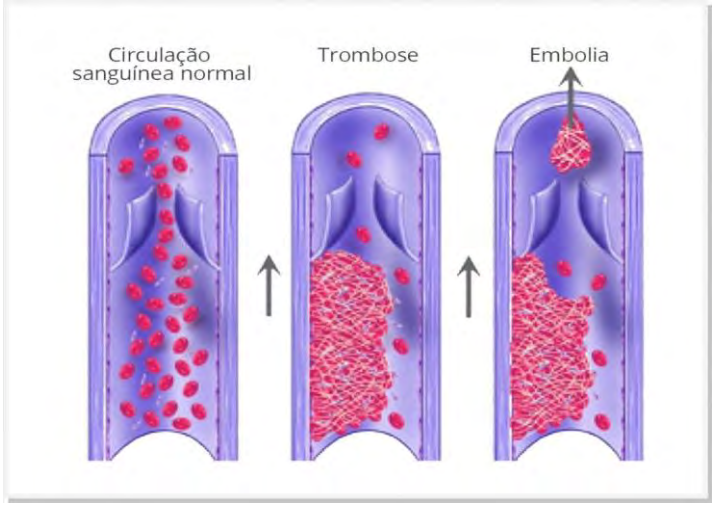
LM (LISE MÁXIMA): < 15%

- Se alteração: hiperfibrinólise.
- Tratamento com antifibrinolítico (ácido tranexâmico, ácido aminocaproico.



3. TROMBOFILIAS

Tríade de Virchow: estase + lesão endotelial + hipercoagubilidade



→ **Adquiridas:**

- Câncer, puerpério, gestação, síndrome nefrótica, doenças mieloproliferativas (LMC, LMA, MGWD, PV, TE), SAF...

OBS: estudos recentes comprovam que **não há benefício de anticoagulação profilática para pacientes portadores de cateter de longa permanência ou durante quimio/hormonioterapia.**

Conduta

- Em caso de TVP, recomenda-se **ANTICOAGULAÇÃO DURANTE PELO MENOS 6 MESES, CASO O FATOR DE RISCO "RESPONSABILIZADO" PELO EVENTO SEJA IDENTIFICADO E RETIRADO** (ex: cateter venoso, QT). Caso contrário, a maioria dos autores recomenda anticoagulação enquanto existir a neoplasia.

→ **Hereditárias:**

Os portadores de trombofilias hereditárias geralmente apresentam trombose venosa recorrente e sem causa aparente desde a SEGUNDA DÉCADA DE VIDA.

- **Fator V de Leiden: RESISTÊNCIA À PROTEÍNA C.** É a trombofilia hereditária **MAIS COMUM!**

Lembra como a proteína C exerce sua atividade anticoagulante? Inibe os fatores V e VIII. Algumas pessoas têm um fator V mutante que é resistente à proteína C ativada, chamado fator V de Leiden, que é a trombofilia hereditária mais comum: está presente em 1-15% da população, sendo encontrado em 10-60% dos pacientes com trombose venosa.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **Mutação no gene da protrombina**

Alguns indivíduos têm uma mutação no gene da protrombina (penúltimo fator da cascata de coagulação), chamada G20210A, que é caracterizada por aumento da protrombina circulante (hiperprotrombinemia), uma condição bastante trombogênica. Essa mutação é encontrada em até 18% dos indivíduos com trombose venosa.

- **Deficiência de anticoagulantes** (antitrombina III, proteínas C e S)

A deficiência congênita dos nossos principais "anticoagulantes endógenos" - antitrombina III, proteína C e proteína S - são algumas trombofilias. Essas em conjunto respondem por até 15% das tromboses venosas.

- **Hiper-homocisteinemia:** trombose ARTERIAL e VENOSA. "É o paciente jovem que faz IAM sem ser tabagista, hipertenso, etc."

A hiperhomocisteinemia é uma elevação anormal das concentrações plasmáticas do aminoácido homocisteína. Sua peculiaridade é a ocorrência de trombose venosa e arterial. Sendo assim, também se torna um fator de risco para doença cardiovascular (trombose das artérias coronárias).

Conduta

- **ANTICOAGULAÇÃO POR 3-6 MESES NA PRIMEIRA TROMBOSE E AD ETERNUM A PARTIR DA SEGUNDA**. Evitar outros fatores de risco, como ACO e TRH.

Investigação das Trombofilias

Devemos ter em mente que os testes existentes para a detecção das trombofilias podem ter sua eficácia prejudicada pelo uso de anticoagulantes ou mesmo pela trombose em atividade.

TROMBOFILIA	Situações que podem gerar resultados errados		
	Trombose aguda	Uso de heparina	Uso de warfarin
Antitrombina (deficiência)	Pode diminuir*	Diminuída	Raramente aumentada
Ant. Antifosfolip (SAF)	-	-	-
Fator V Leiden	-	-	-
Anticoag. Lúpico (SAF)	-	Ñ se pode medir	Possíveis falsos positivos
Proteína C (deficiência)	Pode diminuir*	-	Ñ se pode medir**
Proteína S (deficiência)	Pode diminuir*	-	Ñ se pode medir**
Mutação do gene da protrombina	-	-	-

(*) Nesses casos, valores normais do fator excluem o diagnóstico, porém valores reduzidos em vigência de trombose são pouco fidedignos.
(**) Em caso de extrema necessidade de avaliação desses fatore, em vigência de anticoagulação com warfarin, este deve ser tocado por heparina, pelo menos 2 semanas antes do exame.

3. TRANSFUSÃO DE HEMOCOMPONENTES/DERIVADOS

HEMOCOMPONENTES são os produtos obtidos a partir de uma bolsa de sangue total por centrifugação e separação dos elementos constituintes, ou seja: concentrados de hemácias, plaquetas, plasma, crioprecipitado...

HEMODERIVADOS são oriundos do processamento de pools de plasma obtidos a partir do sangue total, com destaque para albumina, complexo protrombínico e os concentrados de fatores de coagulação purificados.

CONCENTRADO DE HEMÁCIAS

- Cada bolsa de CH contém cerca de 200ml e costuma ser suficiente para aumentar a Hb do paciente em pelo menos 1g/dl e o Ht em 3%.
- **IRRADIAÇÃO:** elimina os linfócitos T do CH, sendo indicada para IMUNODEPRIMIDOS e transfusão proveniente de FAMILIARES.
- **LAVAGEM:** retira o plasma sobrenadante do CH, sendo indicada nos pacientes com história de ALERGIA a proteínas plasmáticas e/ou deficiencia de IgA.
- **LEUCODEPLEÇÃO:** filtra os leucócitos do CH, sendo indicada para pacientes que costumam fazer REAÇÃO FEBRIL NÃO HEMOLÍTICA pós-transfusional e para PREVENIR ALOIMUNIZAÇÃO em pacientes politransfundidos. Também previne a transmissão de CMV em imunodeprimidos soronegativos.

COMPLICAÇÕES DA HEMOTRANSFUSÃO

- **ALOIMUNIZAÇÃO:** transfusões repetidas estimulam que o receptor desenvolva anticorpos contra diversos antígenos presentes na superfície das células sanguíneas, aumentando o risco de reação transfusional hemolítica nas transfusões subsequentes (alo = indivíduo diferente, da mesma espécie). A reação hemolítica aloimune pode ser aguda, na incompatibilidade ABO, o que geralmente ocorre devido à troca das bolsas de CH. Nessa situação, não é necessária aloimunização prévia, pois os anticorpos anti-A e anti-B são naturais. Logo no início da transfusão o paciente apresenta febre, taquicardia e taquidispneia, podendo evoluir para choque e insuficiência renal aguda devido à hemólise intravascular intensa. A conduta, além de suspender imediatamente a transfusão e retestar o sangue do paciente e da bolsa, inclui hidratação vigorosa para prevenção de dano renal. A reação hemolítica aloimune tardia deve-se à incompatibilidade Rh ou de outros antígenos (Kell, Duffy, Kidd, etc). Nesses casos, é necessário que o paciente tenha sido exposto aos antígenos "estranhos" através de transfusão prévia, já que esses anticorpos só são produzidos após contato com o antígeno. Esses pacientes desenvolvem anemia hemolítica geralmente (mas não somente) extravascular com febre baixa, icterícia e reticulocitose dias após a transfusão.

- **REAÇÃO FEBRIL NÃO HEMOLÍTICA:** é a reação transfusional mais comum, podendo se dever à aloimunização contra antígenos HLA de leucócitos do doador (presentes em pequena quantidade no CH e também no concentrado de plaquetas) ou à produção de citocinas por esses mesmos leucócitos. A prevenção é a leucodepleção e a transfusão não precisa ser suspensa, sendo recomendados antitérmicos. Devemos parar temporariamente a transfusão no paciente que apresenta febre e observar a evolução do quadro, já que a reação por incompatibilidade ABO tem evolução bem mais dramática.

- **LESÃO PULMONAR AGUDA RELACIONADA À TRANSFUSÃO (LPART OU TRALI):** ocorre quando aloanticorpos do plasma do doador reagem conrra os leucócitos do receptor, os quais serão agudamente ativados, promovendo lesão disseminada do endotélio vascular pulmonar (com extravasamento de líquido para o interior dos alvéolos e edema pulmonar não cardiogênico). Ocorre até 6 horas após transfusão e o quadro é de febre, calafrios, taquidispneia, cianose, hipotensão e infiltrados pulmonares, podendo evoluir para SDRA. O tratamentoé de suporte.

- **REAÇÃO ALÉRGICA AO PLASMA:** é mais comum na transfusão de plasma puro, mas devemos lembrar que o CH contém pelo menos 20% de plasma. O quadro é de urticária, angioedema e broncoespasmo, que muito raramente evolui para choque anafilático. Deve ser tratado com anti-histamínicos.

- **DOENÇA ENXERTO X HOSPEDEIRO:** reação grave causada pela proliferação e reação imune de linfócitos T citotóxicos do doador contra tecidos do receptor, geralmente um imunodeprimido, que se apresenta com febre, rash, diarreia e pancitopenia. Essa complicação é ainda mais comum quando o sangue é doado por um familiar. Por isso devemos irradiar o sangue nessas situações, visando a destruição dos linfócitos.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **PÚRPURA PÓS-TRANSFUSIONAL:** predominante em mulheres, é caracterizada por trombocitopenia até 7-10 dias após transfusão de plaquetas. Deve-se principalmente à presença de anticorpos contra a glicoproteína IIIa no sangue do receptor, que reagem tanto contra plaquetas doadas quanto as do próprio paciente. O tratamento deve ser realizado com imunoglobulina ou plasmaférese - transfundir plaquetas pode piorar o quadro.

- **SEPSE BACTERIANA**: pode ocorrer devido à contaminação do sangue doado na coleta ou na manipulação. O agente mais comumente envolvido é a Yersinia enterocolytica, que resiste às baixas temperaturas de armazenagem dos hemocomponentes.

- **REAÇÕES À HEMOTRANSFUSÃO MACIÇA:** ocorre após transfusão de 8-10 CH, tomando como exemplo um indivíduo de peso médio. Pode ocorrer:

  - ✓ **HIPOTERMIA, HIPERVOLEMIA E CONGESTÃO PULMONAR:** o sangue infundido é frio e, em cardiopatas e nefropatas, deve ser infundido a conta mais lentamente para evitar descompensação hipervolêmica.
  - ✓ **ALCALOSE METABÓLICA, HIPOCALCEMIA e HIPO/HIPERCALEMIA:** a bolsa de sangue contém o conservante citrato, um quelante de cálcio que no fígado é metabolizado a bicarbonato, podendo causar alcalose e hipocalcemia. A alcalose pode levar à hipocalcemia. Em alguns pacientes, principalmente oligúricos, o potássio extravasado das hemácias durante o armazenamento pode causar hipercalemia.
  - ✓ **SANGRAMENTO:** por plaquetopenia e coagulopatia dilucional, al disfunção plaquetária pela hipotermia.

CONCENTRADO DE PLAQUETAS

- Cada concentrado contém 50-70ml, sendo geralmente suficiente para elevar a contagem plaquetária de um adulto de peso médio em 5.000 - 10.000 plaquetas/mm³, no sangue coletado de 1-3 horas após a transfusão. De uma forma geral, a dose recomendada é de 1 unidade a cada 10kg do paciente. Atenção: 1 bolsa coletada por aférese corresponde a 6 concentrados convencionais.

PLASMA FRESCO CONGELADO

- O PFC corresponde ao sangue sem as hemácias, leucócitos e plaquetas, ou seja, contém todos os fatores da coagulação e as proteínas circulantes, como a albumina. Uma unidade (bolsa) de plasma tem cerca de 200-250ml. A dose deve ser de 15-20ml/kg. As principais indicações para o uso são:

  - ✓ **INTOXICAÇÃO POR CUMARÍNICO**
  - ✓ **INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA**
  - ✓ **CIVD**
  - ✓ **PTT**
  - ✓ **COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS (exceto hemofilia A)**

- Na presença dos distúrbios acima, o PFC só está indicado se houver sangramento por coagulopatia ou se o paciente for submetido a procedimento invasivo e tiver coagulograma com INR > 1,5, atividade de protrombina < 50% ou PTT > 55s.

CRIOPRECIPITADO

- É um derivado do plasma fresco, rico em fibrinogênio (fator I), fator VIII, FvWB, fator XIII e fibronectina. Cada unidade (bolsa) contém 10-15ml. Quando não havia fator VIII purificado ou recombinante disponível, os indivíduos com hemofilia A eram tratados com grandes volumes de crioprecipitado, sendo cada bolsa oriunda de um doador diferente. Essa foi a principal causa da disseminação do HIV entre os hemofílicos.
- O principal uso atualmente é para a reposição de fibrinogênio nos pacientes com CIVD. A vantagem sobre o plasma fresco (que também tem fibrinogênio) é o menor volume necessário para reposição, já que os fatores estão bem mais concentrados. Recomenda-se administrar 1 unidade de crioprecipitado para cada 5kg de peso do paciente.

COMPLEXO PROTROMBÍNICO

- Contém os fatores II, VII, IX e X, além da proteína C, em altas concentrações. Ou seja, os fatores vitamina K dependentes, além da proteína C (que também é vitamina K dependente). As principais indicações incluem a hemorragia grave por uso de warfarin e a coagulopatia por anticorpo antifator VIII (neste para ativar diretamente a coagulação, sem "passar" pelo fator VIII).

"MAIS MAIS" DAS TRANSFUSÕES

- ***Reação + comum:*** *febre.*
- ***Reação alérgica/anafilática é mais comum com:*** *plasma.*
- ***Contaminação bacteriana mais comum:***
  - → ***Hemácias:*** *yersínia, serraria, acitenobacter, pseudomonas.*
  - → ***Plaquetas:*** *staphylo e enterobacteriaceae.*
- ***Contaminação viral mais comum:*** *hepatite B > hepatite C.*
- ***Causa mais comum de reação transfusional fatal:***
  - → *Lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI).*
  - → *Lesão da membrana alvéolo-capilar pulmonar.*
  - → *Febre, dispneia, ↓$SatO_2$, infiltrados bilaterais e HIPOTENSÃO.*

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

CLÍNICA CIRÚRGICA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

PERIOPERATÓRIO

1. Pré-Operatório

Exames Complementares

Com relação à IDADE:

USP-SP	
< 40 anos	Nenhum!
40 – 49 anos	ECG para homens + hemograma
50 – 64 anos	ECG + hemograma
≥ 65 anos	ECG + hemograma + Cr/Ur + eletrólitos + GJ + RX de tórax

SABISTON (20ª)	
< 45 anos	Nenhum!
45 – 54 anos	ECG para homens
55 – 70 anos	ECG + hemograma
> 70 anos	ECG + hemograma + Cr/Ur + eletrólitos + GJ

(*) **Se tabagista:** ECG + parar de fumar 8 semanas antes

Com relação à COMORBIDADE:

- **DM:** glicemia
- **DRC:** ureia e creatinina
- **Cirrose:** hepatograma/coagulograma

Com relação à CIRURGIA:

- **COAGULOGRAMA:** estimativa de perda > 2 litros, neurocirurgia, cirurgias cardíaca e torácica
- **RX DE TÓRAX:** cirurgia cardíaca e torácica
- **ESPIROMETRIA:** cirurgia pulmonar

Avaliação Cardiovascular

ÍNDICE DE RISCO CARDÍACO REVISADO (IRCR)

(1) Doença coronariana
(2) Insuficiência cardíaca
(3) DRC (creatinina > 2)
(4) DM insulinodependente
(5) Doença cerebrovascular (AVE ou AIT)
(6) Cirurgia torácica, abdominal ou vascular suprainguinal

→ **Se IRCR < 2:**
- PODE LIBERAR A CIRURGIA!

→ **Se IRCR ≥ 2:**
- AVALIAR CAPACIDADE FUNCIONAL!

Capacidade funcional = avalia quanto o coração gasta diariamente. É **avaliada em METS.**
- **1 MET:** cuidados próprios
- **4 METS:** subir um lance de escadas
- **4-10 METS:** limpar a casa/arrastar móveis
- **> 10 METS:** praticar esportes

- **≥ 4 METS: LIBERAR A CIRURGIA**
- **< 4 METS: TESTE DE ESTRESSE FARMACOLÓGICO** (ex: ECO com dobuta)
  - ✓ **Se normal:** pode liberar a cirurgia!
  - ✓ **Se anormal:** tratar condição de base

→ **PARA MINIMIZAR O RISCO:**
- **BETABLOQUEADOR SE IRCR ≥ 3 (INICIAR > 1 DIA ANTES)**

NÃO OPERAR SE CARDIOPATIA ATIVA/DESCOMPENSADA: angina instável, ICC descompensada, arritmia ou valvopatia grave.

E A HIPERTENSÃO ARTERIAL NO PRÉ-OPERATÓRIO?
- ✓ **Valor ideal: < 140 x 90**
- ✓ **SUSPENDER CIRURGIA** se **> 180 x 110** (se eletiva, claro)

Fatores de Influenciam o Risco Anestésico:
- **Relacionados ao procedimento:** duração > 4 horas, perda sanguínea > 1.500ml, invasão de cavidades, anestesia geral ou bloqueio neuraxial, cirurgia de emergência
- **Relacionados ao paciente:** > 70 anos, doença sistêmica, baixa capacidade funcional, instabilidade cardiovascular ou respiratória

Classificação de ASA

→ **I: PACIENTE NÃO TEM NADA.**
→ **II: DOENÇA SISTÊMICA SEM LIMITAÇÃO.**
Ex: HAS controlada, DM controlado
CUIDADO: também entra TABAGISMO, ETILISMO SOCIAL, OBESIDADE
→ **III: LIMITA, MAS NÃO INCAPACITA.**
Ex: HAS não controlada, DM sem controle, IAM prévio
→ **IV: LIMITA E INCAPACITA.**
Ex: IC grave
→ **V: MORIBUNDO.**
Ex: ruptura de aneurisma de aorta, AVEh com HIC
→ **VI: MORTE CEREBRAL.**
Ex: doação de órgãos
Obs: se for cirurgia de emergência, acrescentar o sufixo "E"

Medicações de Uso Crônico

→ **Manter (inclusive no dia):**
- **CORTICOIDE** (+ hidrocortisona IV na indução anestésica + novas doses 8/8h por 24-48 horas de pós-operatório para mimetizar a REMIT)
- **ANTI-HIPERTENSIVOS** (INCLUSIVE diuréticos!)
  - (*) IECA/BRA: considerar suspender devido ao risco de hipotensão perioperatória. Se IC: manter.
  - (*) Tiazídicos: considerar suspender
- **INSULINA** (NPH: 1/2 ou 2/3 da dose | Glargina: 1/2 dose)
- **PSICOTRÓPICOS**
- **LEVOTIROXINA**
- **AAS PARA CORONARIOPATAS** (exceto se neurocirurgia ou RTU)
- **ESTATINAS**
- **BETABLOQUEADORES**

(*) Considerações da última diretriz (2022) da Sociedade EUROPEIA

→ **Suspender NO DIA:**
- **HNF:** 4-6 horas
- **HBPM:** 12-24 horas
- **ANTI-DIABÉTICO ORAL:** no dia (metformina: 24/48h | acarbose: 24h)
- (*) **IECA/BRA:** considerar suspender devido ao risco de hipotensão perioperatória. Se IC: manter.
- (*) **TIAZÍDICOS:** considerar suspender

→ **Suspender 2-3 dias:**
- **NOAS:** 24/48h
- **METFORMINA:** 24-48h
- **AINE:** 1-3 dias
- **INIBIDORES DA SGLT-2:** ao menos 3 dias

→ **Suspender ≥ 5 dias:**
- **AAS** 7-10 dias (se coronariopata: mantém AAS [considerar a retirada em casos especiais, como na neurocirurgia, RTU, onde o risco de sangrar é muito perigoso].
- **CLOPIDOGREL:** 5-7 dias. Diferente do AAS, deve sempre ser suspenso
- **WARFARIN:** 4-5 dias (só operar se INR ≤ 1,5 | faz ponte com heparina) → se cirurgia de urgência em usuário de warfarin = PFC na dose de 15-20ml/kg

→ **Extra,,,**
- **GINKO-BILOBA:** 36 horas
- **Cápsulas de ALHO:** 7 dias
- **GINSENG:** 7 dias

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Profilaxia TVP/TEP

RESUMÃO

BAIXO RISCO	MODERADO/ALTO RISCO
Apendicectomia VL	Ortopédicas
Colecistectomia VL	Oncológicas
Hernioplastia	Bariátrica
Urológico endoscópico	Imobilização
Mastectomia e plástica	Trombofilia
DEAMBULAÇÃO	**HEPARINA (2h antes)**

Escore de Caprini

- ✓ **1 ponto:** 41-60 anos, cirurgia pequena, anticoncepcional...
- ✓ **2 pontos:** 61-74 anos, cirurgia > 45m
- ✓ **3 pontos:** ≥ 75 anos, história de TVP
- ✓ **5 pontos:** ortopedia, AVC < 1 mês

Risco Tromboembólico	Estratégia
MUITO BAIXO (< 0,5%) | 0 pontos - Cirurgia ambulatorial	**DEAMBULAÇÃO PRECOCE**
BAIXO (1,5%) | 1-2 pontos - Cirurgia > 45 minutos, acesso a veia central, restrição ao leito > 72 horas, câncer	**NÃO FARMACOLÓGICA (compressão pneumática intermitente)**
MODERADO (3%) | 3-4 pontos - 2 itens anteriores juntos, TVP/TEP prévio, cirurgia cardíaca ou torácica	**FARMACOLÓGICA** **- Enoxaparina 40mg SC 1x/dia** **- HNF 5.000U 12/12 ou 8/8 horas** **Obs: também pode optar pela não farmacológica**
ALTO (6%) | ≥ 5 pontos - Cirurgia ortopédica (quadril, joelho), oncológica de pelve, abdome	**FARMACOLÓGICA E NÃO FARMACOLÓGICA**

Profilaxia Antibiótica

Objetivo? Evitar infecção da ferida operatória (principalmente S. aureus)

Tipo	Definição	Esquema
Limpa	**NÃO PENETRA TRATOS CONTAMINADOS = RESPIRATÓRIO, GI E URINÁRIO** (hérnia, ortopédica, neuro, cardíaca)	**NÃO FAZER!** (exceções: corpo estranho; cardíaca, neuro, óssea, prótese)
Limpa Contaminada	**PENETRA DE FORMA CONTROLADA, NA AUSÊNCIA DE INFLAMAÇÃO E SEM EXTRAVASAMENTO DE CONTEÚDO** (colecistectomia por litíase)	**CEFAZOLINA** (cobre bem gram positivo) **AMINOGLICOSÍDEO ou QUINOLONA ou CEFRIAXONE + METRONIDAZOL se cirurgia colorretal** **Exceção: CVL e traqueostomia**
Contaminada	**PENETRA COM INFLAMAÇÃO OU EXTRAVASAMENTO** (colecistectomia por colecistite)	
Infectada	**"ITE" ABDOMINAL SUPURADA OU CONTAMINAÇÃO FECAL**	**ATBTERAPIA**

Qual posologia?

- Em geral, basta dose única de cefazolina (meia-vida de 6h)
- Cirurgia cardíaca, cirurgias longas (> 6 horas) e cirurgias com perda excessiva de sangue: podem requerer dose adicional de cefazolina!

Quando fazer?

- A administração do antibiótico é **NA INDUÇÃO ANESTÉSICA (30-60 MINUTOS ANTES DA INCISÃO)!**

Quando interromper?

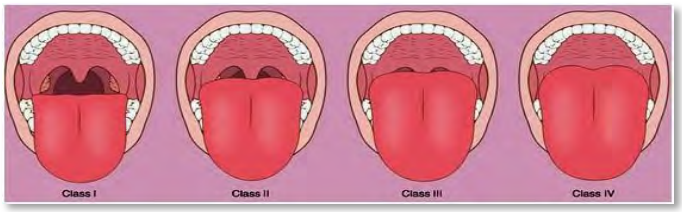
- Ao final da cirurgia. Manter no máximo até 24 horas pós-cirurgia!

2. Anestesia

Classificação de Mallampati

"Prediz o risco de dificuldade da intubação"

- **1:** palato mole + abertura da orofaringe + ponta da úvula + pilar amigdaliano
- **2:** palato mole + abertura da orofaringe + ponta da úvula
- **3:** palato mole + base da úvula
- **4:** só palato duro



CLASSES 3/4: solicitar **BRONCOSCÓPIO** para auxiliar intubação.

Jejum

- **Líquidos claros: 2 horas** (maltodextrina, água de coco)
- **Leite materno: 4 horas**
- **Fórmula láctea e outros leites: 6 horas**
- **Sólidos e líquidos não claros: 6-8 horas**

As grandes funções da anestesia...

→ **Analgesia**
- Opioide
- Anestésico local

→ **Relaxamento muscular**
- Bloqueadores neuromusculares
- Anestésico local

→ **Diminuição do nível de consciência**
- Halogenados (gases)
- Hipnóticos
- Opioide

→ **Bloqueio neurovegetativo**
- Opioide
- Anestésico local

Anestesia de Neuroeixo

Local, bloqueio de nervo periférico, raquianestesia, peridural e geral

Raquianestesia

- Atravessa a dura-máter e chega no **ESPAÇO SUBARACNOIDE (L3-L4)** → **BLOQUEIO 'RAQUI PARA BAIXO'**

A medula acaba por volta de L2! O bloqueio ocorre na altura de onde foi administrado o anestésico para baixo. É boa para cirurgias perianais, por exemplo.

- **MENOR QUANTIDADE de anestésico (contato direto com as fibras)**
- **MENOR DURAÇÃO**
- **Efeito adverso: hipotensão (!), ↑PIC, cefaleia**

Peridural

- Não atravessa a dura-máter e vai até o **ESPAÇO SUBDURAL** → **BLOQUEIOS SEGMENTAR**

O anestésico atinge as fibras que saem da medula e por isso o bloqueio é somente daquele segmento do corpo. Como não chega no espaço subaracnoide, não há o risco de lesionar a medula! Por isso, não precisa ser feita somente em regiões onde não há medula (diferente da raquianestesia).

- **MAIOR QUANTIDADE** de anestésico
- **MAIOR DURAÇÃO** (possui cateter para novas doses)
- **Efeito adverso: hipotensão**

CONTRAINDICAÇÕES: instabilidade hemodinâmica, hipovolemia, sepse, recusa do paciente, lesão no local do ato anestésico, elevação da PIC, anticoagulação terapêutica...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ATENÇÃO!

SE INSTABILIDADE HEMODINÂMICA = ANESTESIA GERAL!

HIPOTERMIA E DOR SÃO AS PRINCIPAIS CAUSAS DE HIPERTENSÃO NO PÓS-OPERATÓRIO!

Anestesia Geral

É capaz de realizar analgesia, ↓consciência, bloqueio neuromuscular e vegetativo

Fases:

(1) Indução

(2) Manutenção

(3) Despertar ou emergência

Não há o que falar de manutenção e despertar! Está no conceito.

Componentes:

- **INCONSCIÊNCIA:** hipnóticos
- **ANALGESIA:** AINES, analgésicos e opioides
- **RELAXAMENTO:** bloqueador neuromuscular
- **BLOQUEIO NEUROVEGETATIVO:** opioides

Indução Anestésica

- ✓ Venosa
- ✓ Sequência Rápida
- ✓ Inalatória

Qual a sequência?

- Pré-oxigenação > Indução com hipnótico IV e/ou halogenado (melhor para crianças) > ventilação sob máscara > bloqueio neuromuscular + opioide > IOT

IOT SEQUÊNCIA RÁPIDA

- **NÃO VENTILAR SOB MÁSCARA OS PACIENTES COM "ESTÔMAGO CHEIO"** (risco de vomitar e broncoaspirar) **OU CIRURGIA DE URGÊNCIA**
- Exemplos: vítimas de **TRAUMA, GRAVIDEZ AVANÇADA, OBSTRUÇÃO INTESTINAL, SEM JEJUM**

Drogas

- **OPIOIDE** (facultativo): **FENTANIL**
- **INDUÇÃO RÁPIDA: ETOMIDATO, PROPOFOL, QUETAMINA...**
- **BLOQUEIO NEUROMUSCULAR: SUCCNILCOLINA, ROCURÔNIO...**

ATENÇÃO!

QUETAMINA: PRODUZ VASOCONSTRIÇÃO (BOM PARA PACIENTES INSTÁVEIS). NUNCA USAR PROPOFOL EM PACIENTES INSTÁVEIS.

3. Complicações da Ferida Operatória

Seroma

- **LINFA NO SUBCUTÂNEO** ("abaulamento claro")
- **Líquido:** amarelo citrino
- **Volume:** pequena quantidade
- **Ferida:** abaulada
- **Causa:** grandes descolamentos de pele
- **Prevenção: DRENO**
- **Tratamento: CURATIVO COMPRESSIVO, ASPIRAÇÃO, RETIRADA DE ALGUNS PONTOS**

Hematoma

- **SANGUE NO SUBCUTÂNEO** ("abaulamento escuro")
- **Risco: INFECÇÃO SECUNDÁRIA**
- **Tratamento: EXPECTANTE**, se pequeno; **REABRIR**, se volumoso

Deiscência Aponeurótica/Evisceração

- **DEFEITO MÚSCULO-APONEURÓTICO** (má técnica, dificuldade cicatricial)
- **Líquido:** serossanguinolento
- **Volume:** grande quantidade
- **Ferida:** extravasamento de líquido
- **Causa:** técnica, urgência, desnutrição, infecção, corticoide, tabagismo, câncer, diabetes e obesidade
- **Clínica: 7-10 DIAS DEPOIS DA CIRURGIA COM LÍQUIDO COR SALMÃO; RISCO DE EVISCERAÇÃO (!) E HÉRNIA INCISIONAL**
- **Conduta: REOPERAR/LAPAROTOMIA**

4. Febre no Perioperatório

PULMÃO

- ✓ Atelectasia (1-3 dias) Extra: Infecção necrosante de ferida (crepitação)

PIÚRIA

- ✓ ITU (3-5 dias + cateter vesical)

PERNA

- ✓ TVP/TEP (dispneia/imobilização)

PAREDE

- ✓ Infecção e deiscência (5-7 dias)

PIRIRI

- ✓ Diarreia (5-7dias/uso prévio de ATB)

PERIGOSAS DROGAS

- ✓ Drogas e transfusão (intraoperatório ou imediato)

Entendendo melhor...

Peroperatório (durante o ato cirúrgico)

- **INFECÇÃO PRÉ-EXISTENTE**
- **REAÇÃO A DROGA OU TRANSFUSÃO**
- **HIPERTEMIA MALIGNA**

→ 24-72 horas

- **ATELECTASIA (!)**
- **INFECÇÃO NECROSANTE DA FERIDA (S. PYOGENES, CLOSTRIDIUM PERFINGRENS)**
- **PAROTIDITE SUPURATIVA (S. AUREUS)**

→ Após 72 horas

- **INFECÇÃO (FERIDA OPERATÓRIA POR S. AUREUS, ITU, PNEUMONIA)**
- **TVP**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

5. Infecção da Ferida Operatória

Agente:
- **S. AUREUS**

Tipos:
→ **Superficial** (ATÉ 30 DIAS)
- **DRENAGEM PURULENTA PELA FERIDA (PELE E SUBCUTÂNEO)**
- **DOR, EDEMA OU ERITEMA LOCAL**
- **Tratamento: RETIRAR PONTOS, DRENAR E LAVAR (NÃO FAZ ATB!)**

→ **Profunda** (ATÉ 30 DIAS OU 1 ANO, SE IMPLANTE)
- **DRENAGEM PURULENTA PELA FERIDA (FÁSCIA E MÚSCULO)**
- **DOR, FEBRE (> 38º) OU ABSCESSO**
- **CREPITAÇÃO** (exame físico sugere)
- **Tratamento: DRENAGEM + ATB**

→ **Órgãos e cavidades** (ATÉ 30 DIAS OU 1 ANO, SE IMPLANTE)
- DRENAGEM PURULENTA POR DRENO CAVITÁRIO
- **FEBRE + DISTENSÃO + TOXEMIA + ABSCESSO**
- **Tratamento: ATB + DRENAGEM** (guiado por USG/TC)

6. Hipertermia Maligna

Definição:
- **SÍNDROME MUSCULAR HEREDITÁRIA FARMACOINDUZIDA**
- **HEREDITÁRIA AUTOSSÔMICA DOMINANTE**

Fatores desencadeantes:
- **HALOGENADOS** (inalatórios)
- **SUCCINILCOLINA**

Achados → aumento do cálcio mioplasmático
- **HIPERTEMIA (ATÉ 42ºC)**
- **TAQUIARRITMIAS**
- **ACIDOSE**
- **ESPASMO MASSETER**
- **HIPERCAPNIA** (altera capnografia)
- **RABDOMIÓLISE** (hipercalemia e ↑enzimas musculares)

Abordagem:
- Cessar exposição ao fármaco
- Resfriamento (SF gelado, compressas geladas)
- HCO_3 (para acidose, hipercalemia)
- **DANTROLENE**

ATENÇÃO!
Pacientes mais susceptíveis a HIPERTERMIA MALIGNA: HISTÓRIA FAMILIAR e DOENÇAS MUSCULOESQUELÉTICAS (DISTROFIA MUSCULAR E OSTEOGÊNESE IMPERFECTA)

7. Resposta Ao Trauma (REMIT)

- **Elevação: CORTISOL, CATECOLAMINAS, GLUCAGON, GH, ALDOSTERONA, ADH**
Cortisol, catecolaminas, glucagon e GH são HIPERGLICEMIANTES!

- **Redução: INSULINA**

8. Nutrição Perioperatória

- Os exames laboratoriais indicados são **TRANSFERRINA, PRÉ-ALBUMINA E ALBUMINA**. O FÍGADO DO DESNUTRIDO NÃO CONSEGUE PRODUZIR ADEQUADAMENTE ESSAS PROTEÍNAS.

- Suporte nutricional no pré-operatório: se houver **PERDA DE PESO > 10% EM 6 MESES**

- Suporte nutricional no pós-operatório: se houver **PREVISÃO DE JEJUM > 7-10 DIAS ou DESNUTRIÇÃO**. Sempre preferir a via ENTERAL.

TEMPO DE JEJUM:
- Líquidos claros: 2 horas
- Leite materno: 4 horas
- Leite não materno e fórmula infantil: 6 horas
- Refeição leve: 6 horas
- Frituras e carne: ≥ 8 horas

9. Infecção Associada ao Cateter Intravascular

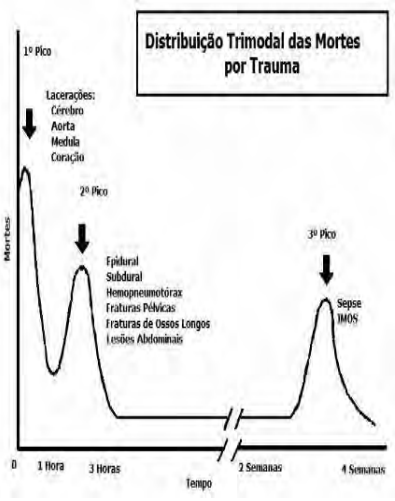
Conceitos Iniciais:
- Via mais comum de contaminação: conector do equipo
- Agente mais comum: S. coagulase negativo (S. epidermidis)
  - Se neoplasia hematológica: gram-negativos

Diagnóstico:
- Hemocultura + cultura do lúmen do cateter: escolha

Tratamento:
- RETIRAR o cateter, se: choque, infecção subcutânea, fungo, S. aureus, gram-negativos, micobactérias, endocardite
- ATB empírico: VANCOMICINA
  - Se pseudominas: cefepime, imipenem...
  - Se fungo: caspofungina, micafungina ou anidulafungina

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. Distribuição Trimodal das Mortes



- **Segundos a minutos (50%):** apneia (TCE, TRM), lesão cardíaca ou aorta.
  ✓ **Conduta: PREVENÇÃO**

- **Minutos a 24h (30%):** potencial de cura
  ✓ **Conduta: ATLS bem realizado**

> **24 horas (20%):** sepse, TEP, disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
✓ **Conduta: "medicina" bem realizada**

2. Triagem

- **Número de vítimas < capacidade de atendimento:** avaliar os mais graves inicialmente
- **Número de vítimas > capacidade do atendimento (desastre):** avaliar inicialmente aquele com maior chance de sobrevida

3. Índices De Trauma

"Escores usados para avaliar a probabilidade de sobrevida no trauma"

Trauma Score (TS)

- Pouco usado atualmente
- Avalia ECG, FR, esforço respiratório, PAS e enchimento

Revised Trauma Score (RTS)

- Mais usado
- Avalia ECG, FR, PAS → score fisiológico
- Mortalidade precoce

Injury Severity Score (ISS)

- Baseado no AIS (score anatômico)
- Gravidade das lesões: avalia exame físico, radiológico, cirurgia e autópsia
- Mortalidade tardia

Trauma and Injury Severity Score (TRISS)

- RTS + ISS + idade (< 54 anos) + mecanismo de trauma (penetrante ou contuso)
- Usado pelo colégio americano de cirurgiões

4. Atendimento Inicial

→ 1ª coisa sempre: **garantir a SUA segurança** (sinalizar/EPI)

- ✓ **A: COLUNA CERVICAL + VA**
- ✓ **B: RESPIRAÇÃO**
- ✓ **C: CIRCULAÇÃO + CONTROLE DA HEMORRAGIA**
- ✓ **D: DISFUNÇÃO NEUROLÓGICA**
- ✓ **E: EXPOSIÇÃO + CONTROLE DO AMBIENTE**

A: Coluna Cervical + Via aérea

→ Estabilizar coluna cervical com **COLAR + PRANCHA + COXINS**
→ **AVALIAR SE A VIA AÉREA ESTÁ PÉRVIA:**

- ✓ **Sim:** fonação preservada (pode passar para "B" e dar O2 12l/m)
- ✓ **Não:** afastar possibilidade de corpo estranho/queda de base da língua (**CHIN-LIFT/JAW-THRUST**) para indicar VA artificial.

Quais as indicações de VA artificial?

- **APNEIA**
- **PROTEÇÃO DE VA** (ex: sangramento expressivo em face)
- **TCE GRAVE** (Glasgow ≤ 8)

Quais os tipos de VA artificial?

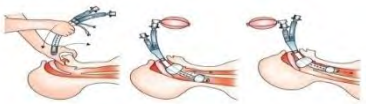
→ **Definitiva** (protege a via aérea com balonete na traqueia)

- **INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL** (+ utilizada)
- **INTUBAÇÃO NASOTRAQUEAL** (exige paciente cooperativo)
- **CRICOTIREOIDOSTOMIA CIRÚRGICA**
- **TRAQUEOSTOMIA** (é um procedimento "eletivo")

Qual o padrão ouro de via aérea definitiva? Cuidado... O padrão-ouro não existe! Depende do paciente!

→ **Temporária** (não protege a via aérea)

- **CRICOTIREOIDOSTOMIA POR PUNÇÃO**
- **MÁSCARA LARÍNGEA (ML)** (ñ necessita de laringoscopia)
- **COMBITUBO (CT)** (acesso à via aérea as cegas)



Se não conseguir IOT → ML OU CT
Se não tem ML/CT → CRICO *("o crico faço?)*

- **CIRÚRGICA:** definitiva
- **PUNÇÃO:** se criança < 12 anos ou "sufoco". Temporária. Máximo de 30-45 minutos pelo risco de CARBONARCOSE.
- **TRAQUEOSTOMIA:** definitiva. Usar em casos de fratura de laringe (rouquidão, enfisema, palpação) e IOT sem sucesso

Particularidades...

Intubação Orotraqueal (IOT)

→ **Sequência Rápida:**

- **ETOMIDATO** (0,3mg/kg) e **SUCCINILCOLINA** (1mg/kg)
- Pode ser utilizada a **MANOBRA DE SELLICK** para auxílio (que tem como grande função a redução do risco de broncoaspiração)
- **NÃO PRECISA AMBUZAR O PACIENTE COM MÁSCARA**
- A **PRÉ-OXIGENAÇÃO** é feita com **OXIGÊNIO 100%**
- **Indicação básica: EVITAR O RISCO DE BRONCOASPIRAÇÃO** (muito usada quando não sabemos por quanto tempo o paciente está em jejum)

→ **Avaliação do tubo:**

- **VISUALIZAÇÃO DIRETA**
- **EXAME FÍSICO** do aparelho respiratório com ausculta
- **CAPNOGRAFIA** (padrão-ouro)
- **RX DE TÓRAX**

→ **Tempo permitido para o procedimento:**

- O **TEMPO DE UMA APNEIA**

→ **Se não consigo ou não posso** (distorção anatômica/fraturas, incapacidade de visualização, sangramento): **ML/CT**
→ **Se não tenho ou não quero ML/CT: CRICOTIREOIDOSTOMIA CIRÚRGICA**

Cricotireoidostomia Cirúrgica

- Realizada em casos de **IMPOSSIBILIDADE DE IOT/ML/CT**
- **Exceções: crianças < 12 anos ou "sufoco"** = fazer **crico por punção**
- Acopla ao jelco o sistema em Y e coloca oxigênio em **15l/m (40-50psi)**
- Inspiração e expiração numa fração de **1:4 SEGUNDOS**
- Usar por no máximo **30-45 MINUTOS** (se passar disso, há risco de **CARBONARCOSE**)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Traqueostomia

- Indicada nos casos de **FRATURA DE LARINGE** (rouquidão, enfisema, percebida à palpação)
- Última edição do Sabiston e ATLS: em casos de fratura de laringe, primeiro tentar a IOT

B: Respiração

- Oferecer **OXIGÊNIO** (10-12l/m) + **EXAME RESPIRATÓRIO** + **OXÍMETRO DE PULSO**
- Principais **"ARMADILHAS": pneumotórax hipertensivo, pneumotórax aberto e hemotórax** (ver adiante em trauma torácico)

C: Circulação + Controle da Hemorragia

Todo paciente de trauma, até que se prove o contrário, tem choque hemorrágico hipovolêmico

→ **Possíveis focos de sangramento:**

- **TÓRAX, ABDOME, PELVE, FRATURAS DE OSSOS LONGOS, EXSANGUINAÇÃO**

→ **1ª coisa a se fazer: 2 acessos venosos PERIFÉRICOS**

- A punção é com **JELCO CALIBROSO** (14)
- **Se não conseguir periférico: central, dissecção safena, intra-ósseo**
- **Se não conseguir em crianças < 6 anos: intra-ósseo**

→ **2ª: reposição com CRISTALOIDE (SF0,9 ou RL) aquecido (37-40ºc)**

- **Adulto: até 1 litro** (se ñ melhorar, já pensar em hemoderivados)
- **Criança: 20ml/kg**

Estimativa da perda volêmica...

Volume Perdido	< 750ml	750-1500ml	1500-2000ml	> 2000ml
Porcentagem perdida	< 15%	15-30%	30-40%	> 40%
Frequência cardíaca	< 100	> 100	> 120	> 140
Frequência respiratória	14-20	20-30	30-40	> 35
Pressão Arterial	Normal	Normal	Diminuída	Diminuída
Pressão de pulso	Normal ou diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Débito urinário	> 30 ml/h	20-30 ml-h	05-15 ml/h	Ausente
Estado neurológico	Ansioso	Ansioso/letárgico	Ansioso/confuso	Confuso/letárgico
Reposição volêmica	Cristalóide	Cristalóide	Cristalóide/sangue	Cristalóide/sangue

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
PA	Normal	Normal	Hipotensão	Hipotensão
FC	< 100	> 100	> 120	> 140
Sangue	Não	Talvez	Sim	Maciço

Conceito de HIPOTENSÃO PERMISSIVA:

- **REANIMAÇÃO DE CONTROLE DE DANOS**
- **GARANTIR PA MÍNIMA PARA GARANTIR A PERFUSÃO**
- **NÃO FAZER EM CASOS DE TCE** (pela redução da pressão de perfusão cerebral)

Conceito de TRANSFUSÃO MACIÇA:

- **> 10UI/24h ou > 4UI/1h**
- Repor na proporção **1CH: 1 plasma: 1 plaquetas**
- Repor **O negativo até a tipagem**
- Indicação: **classe IV ou escore ABC ≥ 2 pontos**

Quando usar o ÁCIDO TRANEXÂMICO (TRANSAMIN)?

- Antifibrinolítico
- Fazer para **SANGRAMENTOS INTENSOS E NÃO COMPRESSÍVEIS, INSTÁVEIS, COM NECESSIDADE DE TRANSFUSÃO MACIÇA**
- **SÓ PODE FAZER SE 1ª DOSE NAS PRIMEIRAS 3H E DOSE DE REFORÇO EM 8 HORAS**
- **Idealmente:** fazer nos **PRIMEIROS 10 MINUTOS APÓS O TRAUMA**

→ **3ª coisa: avaliação da resposta**

DIURESE:

- **Adulto:** 0,5ml/kg/hora
- **Criança:** 1ml/kg/hora
- **Menores de 1 ano:** 2ml/kg/hora

Para quantificar a diurese...

É necessário fazer uma SONDAGEM VESICAL!

- Em casos de sangue no meato, hematoma perineal, retenção urinária (bexigoma), fraturas de pelve, deslocamento cefálico da próstata ("próstata flutuante"): NÃO SONDAR e fazer URCG RETRÓGRADA para afastar lesão de uretra.

Controle da Hemorragia:

- **COMPRIMIR!**
- **TORNIQUETE: PODE SER FEITO**

- Principais **"ARMADILHAS": fratura de pelve e tamponamento cardíaco** (ver adiante em trauma torácico/abdominal)

Adendo...

X-ABCDE

- Conceito do PHTLS 9ª edição
- **SE TRAUMA COM FERIDA EXSANGUINANTE EM ATENDIMENTO PRÉ-HOSPITALAR: PRIMEIRO COMPRIME!**

D: Disfunção Neurológica

- **GLASGOW + PUPILAS + MOVIMENTO DAS EXTREMIDADES**

E: Exposição + Controle do Ambiente

- **DESPIR O PACIENTE + PREVENIR HIPOTERMIA**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

5. Trauma Torácico

- ✓ Pneumotórax hipertensivo
- ✓ Pneumotórax aberto
- ✓ Tamponamento cardíaco
- ✓ Tórax instável e contusão pulmonar
- ✓ Hemotórax
- ✓ Contusão miocárdica
- ✓ Lesão de aorta

Pneumotórax Hipertensivo

- Pode ser decorrente de um **TRAUMA PENETRANTE OU CONTUSO**
- A principal causa é VPP e paciente com lesão pleuro-pulmonar
- **Clínica:**
  - ✓ **MV DIMINUÍDO/ABOLIDO**
  - ✓ **PERCUSSÃO TIMPÂNICA**
  - ✓ **DESVIO DA TRAQUEIA**
  - ✓ **TURGÊNCIA JUGULAR**
  - ✓ **HIPOTENSÃO**
  - ✓ **CHOQUE OBSTRUTIVO**

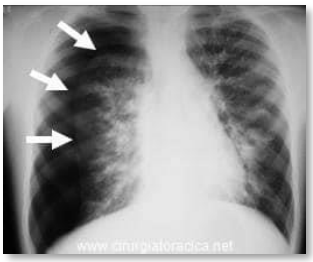
- O **diagnóstico** é **CLÍNICO** (não é para pedir RX/TC)
- **Conduta imediata: TORACOCENTESE DE ALÍVIO**
  - ✓ 4º e 5º EIC anterior a linha axilar média
  - ✓ Crianças: 2º EIC na linha hemiclavicular
- **Conduta definitiva: TORACOSTOMIA (DRENAGEM EM SELO D'ÁGUA)**
  - ✓ 5º EIC anterior a linha axilar média
- **Se drenou e não melhorou/escape aéreo intenso:** pensar em **LESÃO DE GRANDE VIA AÉREA**
  - ✓ Diagnóstico: **BRONCOSCOPIA**
  - ✓ Conduta imediata: **2º DRENO**
  - ✓ Conduta definitiva: **TORACOTOMIA**

Pneumotórax Aberto

- Lesão **> 2/3 DO DIÂMETRO DA TRAQUEIA**
- **MV REDUZIDO E HIPERTIMPANISMO**
- **Conduta imediata: CURATIVO DE 3 PONTAS**
- **Conduta definitiva: TORACOSTOMIA (DRENAGEM EM SELO D'ÁGUA)** em 5º EIC anterior a linha axilar média

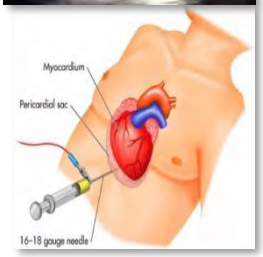
Pneumotórax Simples

- Pode ser espontâneo
- **A PRINCÍPIO, NÃO DRENAR**
- **Drenagem, se:**
  - ✓ **TRANSPORTE AÉREO**
  - ✓ **VENTILAÇÃO MECÂNICA**



Tamponamento Cardíaco

- Líquido no espaço pericárdico (100-150ml)
- **TRÍADE DE BECK: TURGÊNCIA JUGULAR + HIPOFONESE DE BULHAS + HIPOTENSÃO**



- **PULSO PARADOXAL:** redução da PAs > 10mmHg na inspiração
- **SINAL DE KUSSMAUL:** aumento da turgência jugular na inspiração
- **Diagnóstico: CLÍNICA + FAST**
- **Conduta imediata: PERICARDIOCENTESE** (15-20ml)
- **Conduta definitiva: TORACOTOMIA COM REPARO DA LESÃO CARDÍACA**

Tórax Instável

- Fratura em **2 OU MAIS ARCOS COSTAIS CONSECUTIVOS EM PELO MENOS 2 PONTOS EM CADA ARCO**
- **Clínica: DOR + RESPIRAÇÃO PARADOXAL**

"A respiração paradoxal chama atenção no exame físico, mas não mata. O que incomoda o paciente é a dor."

- **Conduta: ACOMPANHAMENTO COM ANALGESIA** (bloqueio intercostal, SN) e **SUPORTE DE O2**

Contusão Pulmonar

- Muito associado ao **TÓRAX INSTÁVEL**
- RX: **CONSOLIDAÇÕES** (fazer diagnóstico diferencial com atelectasia)
- Troca gasosa inadequada (**PARECE SDRA**)
- Conduta: **ACOMPANHAMENTO COM OXIMETRIA/GASOMETRIA E SUPORTE COM ANALGESIA. Se HIPOXEMIA: IOT + VM**

Hemotórax

- Lesão de **VASOS INTERCOSTAIS OU DE PARÊNQUIMA PULMONAR**: **SANGRAMENTO AUTOLIMITADO**
- **Clínica: MV DIMINUÍDO, PERCUSSÃO MACIÇA, HIPOTENSÃO**
- **HEMOTÓRAX MACIÇO: + DESVIO DA TRAQUEIA, COLABAMENTO DA JUGULAR**
- **Conduta: DRENAGEM EM SELO D'ÁGUA**

TORACOTOMIA DE URGÊNCIA EM CASOS DE HEMOTÓRAX MACIÇO:

- ✓ **DRENAGEM INICIAL DE > 1500ML DE SANGUE**
- ✓ **DRENAGEM CONSTANTE DE > 200ML/H EM 2-4H**
- ✓ **NECESSIDADE PERSISTENTE DE TRANSFUSÃO**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

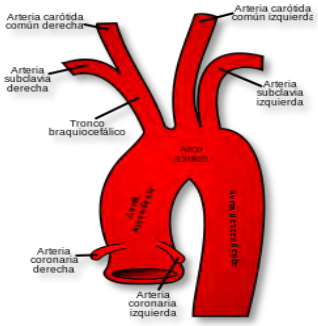
Toracotomia de Emergência (Reanimação)

- Indicada em casos de **PCR PÓS-TRAUMA DE TÓRAX + SINAIS DE VIDA** (pupilas reagentes, movimentação de extremidades, ECG com atividade organizada) **APÓS MANOBRAS DO ACLS E DRENAGEM BILATERAL.**
- **Objetivos:** **MASSAGEM DIRETA, ACESSAR SACO PERICÁRDICO, CONTROLE DA HEMORRAGIA, CLAMPEAR AORTA DISTAL, EMBOLIA GASOSA**

Contusão Miocárdica

- **Suspeitar quando** **TRAUMA INTENSO QUE COMPREENDE ESTERNO E ARCOS COSTAIS SUPERIORES.** A câmara cardíaca que bate na caixa torácica é o **VD**
- **Clínica:** **INSUFICIÊNCIA CARDÍACA AS CUSTAS DE VD/ARRITIMA/BRD**
- **Diagnóstico:** **CLÍNICA + ECO.** **Definitivo:** **ANATOMOPATOLÓGICO**
- **Conduta:** **NÃO HÁ O QUE FAZER (OBSERVAÇÃO POR 24-48H)**

Laceração De Aorta



- **LESÃO "TUDO OU NADA":** mata em 80% dos casos. Nos 20% restantes, há a formação de um hematoma que tampona a aorta.

- **A LACERAÇÃO OCORRE A NÍVEL DE LIGAMENTO ARTERIOSO** (local onde a aorta é fixa no tórax), bem na **EMERGÊNCIA DA SUBCLÁVIA**

- **Clínica:** **PULSO MMSS NORMAL E PULSO MMII REDUZIDO.**

"O quadro clínico geralmente é pobre!"

- **Investigar se** história compatível (**TRAUMA SEM CINTO DE SEGURANÇA COM IMPACTO SOBRE O VOLANTE, FRATURA DE ESTERNO**)

- **RX:** **ALARGAMENTO DO MEDIASTINO > 8CM + PERDA DO CONTORNO AÓRTICO + DESVIO PARA DIREITA DE TOT/TRAQUEIA**

- **Diagnóstico:** **ANGIOTC/AORTOGRAFIA**

- **Conduta:** **BETABLOQUEADOR + TRATAR OUTRAS COISAS ASSOCIADAS** (hematoma segura a aorta por 24h). **MANTER FC < 80BPM E PAM EM TORNO DE 60-70MMHG**. **Definitivo:** **TORACOTOMIA ESQUERDA OU TERAPIA INTRAVASCULAR**

6. Trauma Abdominal

Conceitos epidemiológicos:

TRAUMA CONTUSO
- **Mais comum:** **BAÇO**

TRAUMA PENETRANTE
- **Sem dizer o mecanismo:** **FÍGADO**
- **Por arma de fogo:** **DELGADO**
- **Por arma branca:** **FÍGADO**

SINAL DO CINTO DE SEGURANÇA
- **DELGADO**
- **MESENTÉRIO**

Exames:

→ **Tomografia Computadorizada:**
- Melhor exame para avaliar o trauma contuso
- Avalia **LESÕES ESPECÍFICAS** e também o **RETROPERITÔNIO**
- **NÃO É IDEAL PARA:** **DELGADO, VÍSCERAS OCAS E DIAFRAGMA**
- Exige **ESTABILIDADE HEMODINÂMICA**

→ **Lavado Peritoneal Diagnóstico (LPD):**
- Útil para trauma contuso + **INSTABILIDADE**

Exame **MAIS SENSÍVEL** para **DETECTAR <u>SANGUE</u> NA CAVIDADE PERITONEAL**
- **Positivo se:**

✓Aspirado inicial com **<u>></u> 10ML DE SANGUE OU CONTEÚDO DO TGI**

✓Se aspirado inicial negativo, realizar o **<u>lavado</u>**, que é positivo se: **GRAM MOSTRANDO BICHO, HEMÁCIAS > 100.000, LEUCÓCITOS > 500, FIBRAS ALIMENTARES OU BILE.**
- <u>Pode levar muito tempo para ser utilizado</u>

→ **FAST:**
- Útil para trauma contuso + INSTABILIDADE
- Procura a presença de **<u>LÍQUIDO LIVRE</u> NA CAVIDADE PERITONEAL**

- **Locais onde é procurado líquido:** **SACO PERICÁRDICO, ESPAÇO HEPATORRENAL, ESPAÇO ESPLENORRENAL E HIPOGASTRO/FUNDO DE SACO/ESPAÇO SUPRAPÚBICO** **(questão de prova direto!)**
- **FAST estendido (e-FAST):** **+ ESPAÇO PLEURAL** (ex: pneumo/hemotórax)

→ **VLSC:**
- **DÚVIDA DIAGNÓSTICA**
- Lesão da **TRANSIÇÃO TORACOABDOMINAL** (5º, 6º EIC, abdome alto) e **LESÃO DO DIAFRAGMA**
- Exige **ESTABILIDADE HEMODINÂMICA**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Abordagem:

Quando indicar LAPAROTOMIA?

"Toda vez que o abdome for cirúrgico"

- **Trauma penetrante: CHOQUE, PERITONITE OU EVISCERAÇÃO**
- **Trauma fechado/contuso: PERITONITE, RETRO/PNEUMOPERITÔNIO**
- **"Lesão óbvia": trauma contuso + toque retal com sangue, lesão perfurativa em abdome ("facada na barriga")**

Trauma Penetrante Não Cirúrgico Sem Choque, Peritonite Ou Evisceração

Por arma de fogo: sempre **LAPAROTOMIA**

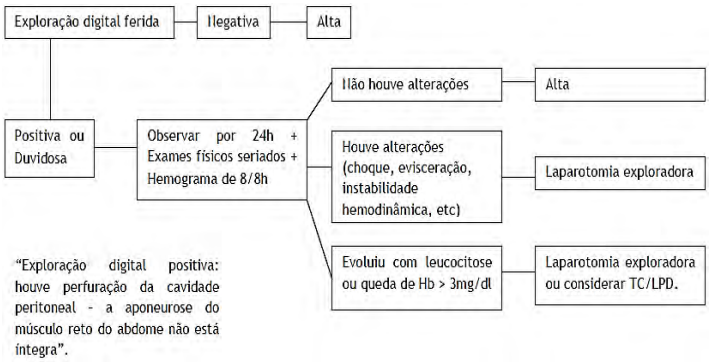
- ✓ **Obs:** se lesão em flancos ou dorso → realizar TC se estabilidade hemodinâmica

Por arma branca: algoritmo abaixo

→ **EXPLORAÇÃO DA FERIDA**

- **Negativa** (não violou peritônio): alta + conferir vacina antitetânica
- **Positiva ou duvidosa**: observar por 24h (exame físico seriado + HMG 8/8h)
  - ✓ **Sem alteração:** reiniciar dieta + alta + conferir vacina antitetânica
  - ✓ **Com alteração** (abdome cirúrgico ou leucocitose ou ↓Hb > 3): considerar TC/LPD/VLSC/laparotomia exploradora

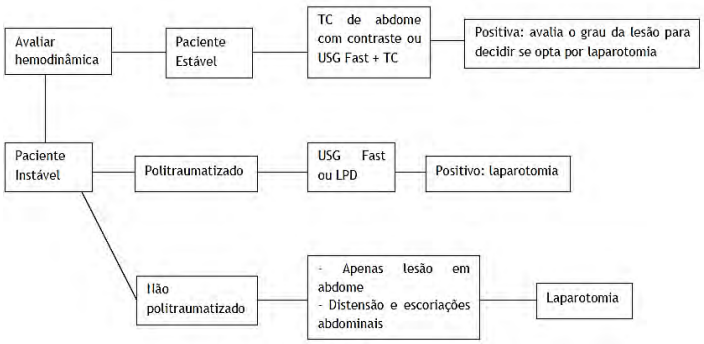
Obs: se o trauma for em **REGIÃO POSTERIOR DO ABDOME**, **É DIFÍCIL AVALIAR PERITÔNIO (A REGIÃO É RETROPERITONEAL).** Se o abdome for cirúrgico, a conduta é laparotomia. Se não, como não se faz a exploração digital da ferida, a conduta é **TC COM TRIPLO CONTRASTE!**



Trauma Contuso Não Cirúrgico

→ **AVALIAR HEMODINÂMICA**

- **Estável:** TC com contraste (pode ou não fazer FAST antes → "FAST de segurança") para avaliar o grau da lesão
- **Instável:**
  - ✓ **Politrauma:** FAST ou LPD para provar que o sangramento é do abdome > se positivo: laparotomia
  - ✓ **Não politrauma (apenas lesão em abdome):** laparotomia



Perceba... QUANDO INDICAR O TRATAMENTO CONSERVADOR?

- ✓ Abdome não é cirúrgico
- ✓ Estabilidade hemodinâmica
- ✓ Condições de observação: CTI
- ✓ Condições para intervenção imediata, SN (equipe de cirurgia e angioembolização disponível)

Conceito de CIRURGIA PARA CONTROLE DE DANOS:

- ✓ **EVITAR TRÍADE LETAL: HIPOTERMIA + COAGULOPATIA + ACIDOSE**
- ✓ Fazer **CIRURGIA INICIAL BREVE**: controle da hemorragia e lesões grosseiras + peritoneostomia
- ✓ **REANIMAÇÃO EM UTI (24-72H):** controle da hipotermia, DHE e distúrbios hemorrágicos
- ✓ **Cirurgia definitiva: REPARO DEFINITIVO**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Trauma De Baço

Clínica:

- **SINAL DE KEHR** (dor referida no ombro/ponta da escápula)

Conduta:

- **Estável ou lesões graus I, II e III: CLÍNICO**
- **Estável + lesão IV (desvascularização > 25%): ANGIOEMBOLIZAÇÃO**
  Instável ou V (baço pulverizado): CIRÚRGICO (ESPLENECTOMIA)
- Não precisa deixar dreno
- **NÃO SE ESQUECER DE VACINAR CONTRA GERMES ENCAPSULADOS** (pneumococo, haemophilus e meningococo)

Trauma De Fígado

Conduta:

- **Estável:** sempre clínico
  - ✓ **Lesão grau V:** tentar angioembolização
  - ✓ **Lesão grau VI (avulsão):** cirurgia
- **Instável:** sempre cirúrgico

Qual cirurgia?

- **TAMPONAMENTO** (compressas/balão)
- **Tratamento definitivo:** cauterização, argônio, suturas, hemostáticos, hepatotomia com ligadura de vasos, hepatectomia...
- **MANOBRA DE PRINGLE** (clampeamento do ligamento hepatoduodenal = colédoco, veia-porta e artéria hepática)
- **Se continuar sangrando: provável origem em veia hepática ou veia-cava**
- Sempre deixar o dreno!

Trauma De Pâncreas

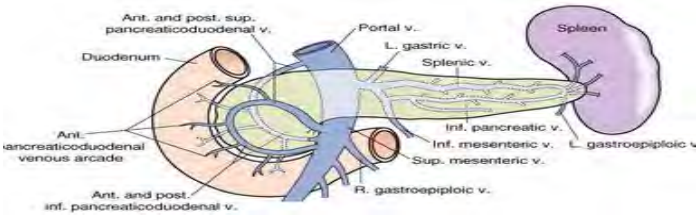
Conduta:

- **SEMPRE CIRÚRGICO!**

"O conteúdo cáustico do pâncreas poderia destruir o peritônio!"

Qual cirurgia?

- **Sem lesão de ducto (grau I e II):** drenagem é suficiente
- **Com lesão de ducto:**
  - ✓ **Grau III = corpo e cauda (esquerda VMS): CIRURGIA DE CHILD** (pancreatectomia distal [corpo e cauda]) + **DRENAGEM**
  - ✓ **Grau IV/V = cabeça (direita VMS): DRENAGEM + RESSECÇÃO,** se lesão simples; **CIRURGIA DE WHIPPLE**, se lesão grave ou que atingiu o duodeno.



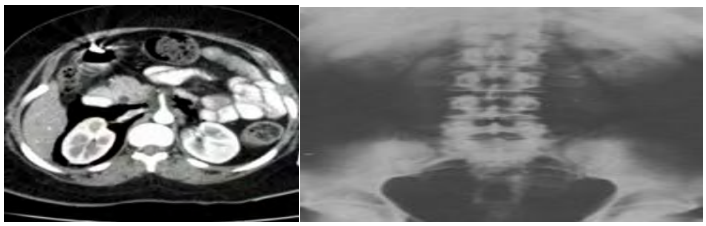
Trauma De Duodeno

Clínica:

- **RETROPNEUMOPERITÔNIO** (escoliose antálgica, dor lombar que irradia para bolsa escrotal/grandes lábios, crepitação ao toque retal)

Sinais Radiológicos:

- **DESAPARECIMENTO DA SOMPRA DO PSOAS + AR DELINEANDO OS RINS**



Conduta:

- Tratamento **CIRÚRGICO SEMPRE!**

Em casos de trauma fechado...

- **Lesão clássica: "HEMATOMA DA PAREDE DUODENAL" QUE GERA OBSTRUÇÃO COM DOR E VÔMITOS PÓS-PRANDIAIS**
- **RX:** imagem **"MOLA EM ESPIRAL" OU "EMPILHAMENTO DE MOEDAS"**
- **Conduta: SNG + NPT (OU JEJUNOSTOMIA).** Não precisa de cirurgia, pois o hematoma costuma ir embora sozinho em 10-15 dias

Trauma De Jejuno/Íleo

Conduta:

- **Lesão com < 50% da circunferência: RAFIA PRIMÁRIA**
- **Lesão com > 50% da circunferência: RESSECÇÃO + ANASTOMOSE**

Lesão De Intestino Grosso/Reto

Segmento Mais Afetado:

- **CÓLON TRANSVERSO**

Conduta:

→ **Paciente estável:**

- **Se < 50% da circunferência + cirurgia precoce (4-6 horas) + ausência de lesão vascular no intestino + recebeu < 6 concentrados de hemácias: RAFIA PRIMÁRIA**
- **Se não preencher um dos critérios acima: RESSECÇÃO + ANASTOMOSE**

→ **Paciente instável:**

- **CIRURGIA DE HARTMAN OU CIRURGIA DE CONTROLE DE DANOS**

Se pegar reto distal...

- **COLOSTOMIA DE PROTEÇÃO + POSTERIOR RECONSTRUÇÃO DO TRÂNSITO** (para esperar a lesão maturar. "Auge da dureza do cocô")
- **DRENAGEM PRÉ-SACRA** se lesão em terço distal de porção lateral ou posterior do reto

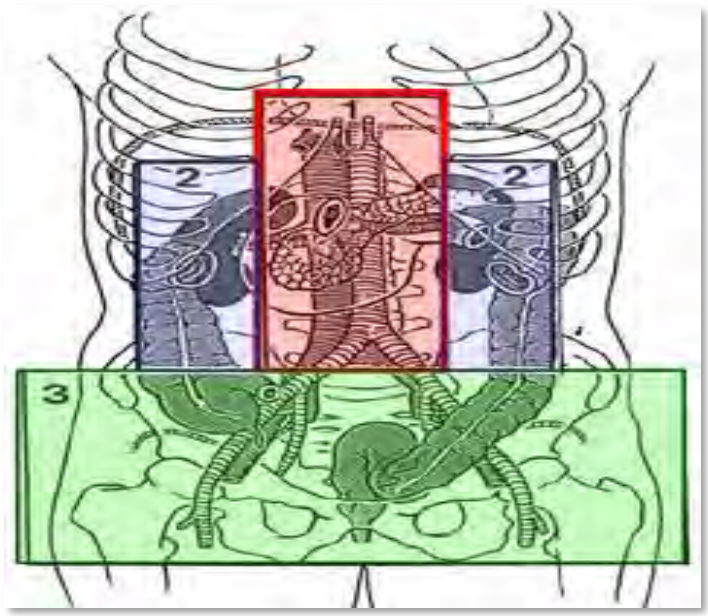
Hematoma Retroperitoneal

→ **Trauma penetrante:**

- **EXPLORAR SEMPRE!**

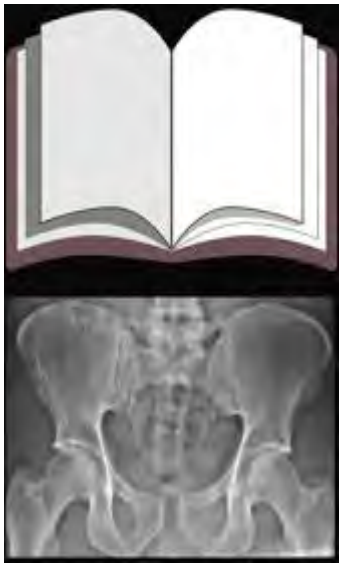
→ **Trauma contuso:**

- **Zona 1 (aorta e cava): SEMPRE** (exceto se hematoma negro ou retro-hepático)
- **Zona 2 (rins e adrenais): A PRINCÍPIO NÃO EXPLORAR** (exceto se expandindo ou pulsátil ou sangramento ativo)
- **Zona 3 (vasculatura pélvica): NÃO EXPLORAR** (exceto se paciente exsanguinando/chocando)



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Fratura De Pelve



Tipos:

- Compressão lateral (60-70%) → relação com lesões viscerais (ex: trauma de bexiga)
- Compressão vertical (5-15%) → relação com lesões viscerais
- Compressão antero-posterior (15-20%) → relação com "OPEN-BOOK" + INSTABILIDADE.
- Causa de **INSTABILIDADE HEMODINÂMICA**
- **Clínica:** "fratura + hipotensão". **DISCREPÂNCIA DOS MMII, ROTAÇÃO LATERAL DOS MMII, HEMATOMA EM REGIÃO PERINEAL, URETRORRAGIA, DOR, CREPITAÇÃO**

- Fratura **"EM LIVRO ABERTO" → SANGRAMENTO VENOSO e ramos de artéria ilíaca interna**
- **Tratamento: AMARRAR A PELVE AO NÍVEL DO TROCANTER MAIOR DO FÊMUR + FIXAÇÃO EXTERNA.**
- **Se não parar de sangrar... PODE SER SANGRAMENTO ARTERIAL!** Considerar angioembolização ou packing pré-peritoneal (tamponamento).

CAI MUITO EM PROVA! NÃO ESQUEÇA!

- Desconfiar quando está presente os **SINAIS DE LESÃO DE URETRA** (citadas anteriormente), **CINÉTICA DO TRAUMA, ROTAÇÃO ANORMAL DO MEMBRO INFERIOR.**
- Principal representante: fratura em "**LIVRO ABERTO**"
- O sangramento é de **ORIGEM VENOSA**
- Para controle do sangramento: **COMPRESSÃO E REDUÇÃO DA FRATURA COM DISPOSITIVO ESPECÍFICO/LENÇOL**. Algumas precisam de **FIXAÇÃO EXTERNA.**

7. Síndrome Compartimental Abdominal

- **PIA normal:** 5-7mmHg
- **HIA:** PIA ≥ 12mmHg

Classificação:

- Grau 1: 12-15mmHg
- Grau 2: 16-20mmHg
- **Grau 3: 21-25mmHg**
- **Grau 4: > 25mmHg**

E o que é a síndrome compartimental abdominal?

PIA ≥ 21MMHG + LESÃO DE ÓRGÃOS (IRA, IRPA, HIPOTENSÃO, HIC)

Tratamento:

→ SCA com HIA grau 3:

- Tratamento **CONSERVADOR** com SNG, posição supina, reposição cautelosa, drenagem de coleções intra-abdominais, analgesia e sedação.
- **Se não melhorar, IRA ou IRPa: DESCOMPRESSÃO**

→ SCA com HIA grau 4:

- Medidas conservadoras + **DESCOMPRESSÃO** (peritoniostomia)

→ Se HIA grau 3 ou 4 em paciente com TCE + HIC:

- Sempre fazer a **DESCOMPRESSÃO** (mesmo que o paciente não tenha SÍNDROME do compartimento abdominal)

8. Trauma Cranioencefálico

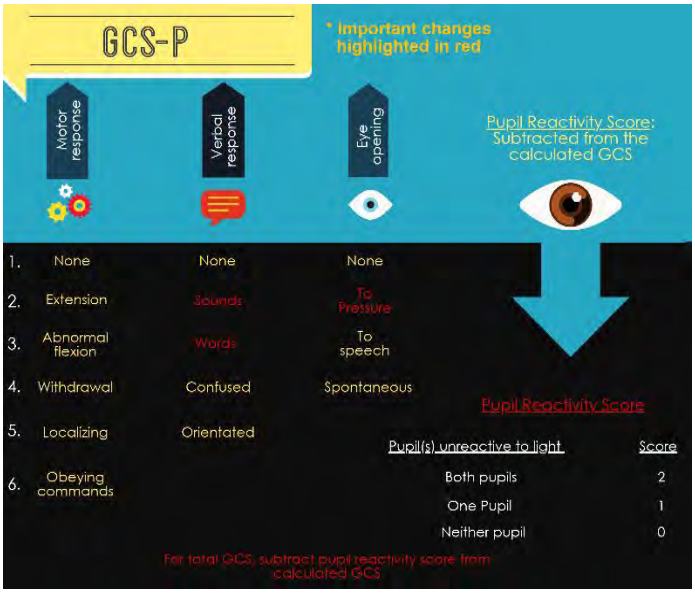
Escama de Coma de Glasgow

Escala de Coma de Glasgow		
Parâmetro	**Resposta obtida**	**Pontuação**
Abertura ocular	Espontânea	4
	Ao estímulo sonoro	3
	Ao estímulo de pressão	2
	Nenhuma	1
Resposta verbal	Orientada	5
	Confusa	4
	Verbaliza palavras soltas	3
	Verbaliza sons	2
	Nenhuma	1
Resposta motora	Obedece comandos	6
	Localiza estímulo	5
	Flexão normal	4
	Flexão anormal	3
	Extensão anormal	2
	Nenhuma	1
Trauma leve	**Trauma moderado**	**Trauma grave**
13-15	9-12	3-8
Reatividade pupilar		
Inexistente	**Unilateral**	**Bilateral**
-2	-1	0

- **SEMPRE CONSIDERAR A MELHOR RESPOSTA!**
- **Avaliar TCE**
  - ✓ **Leve:** 13-15
  - ✓ **Moderado:** 9-12
  - ✓ **Grave:** ≤ 8

GLASGOW-P

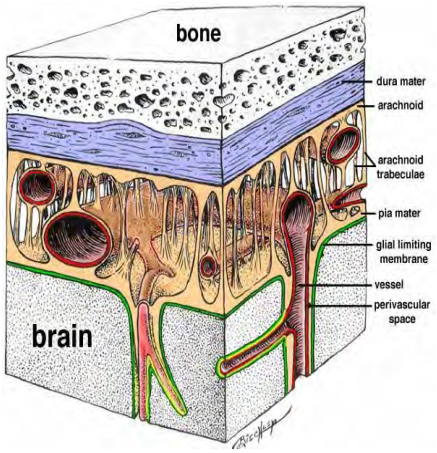
- Vai de 1-15 pontos.
  - Ambas pupilas reagem = 0
  - Uma pupila reage = 1
  - Nenhuma reação = 2
- Tem maior sensibilidade



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Lesões cerebrais FOCAIS:

Relembrando a anatomia...



- Calota craniana > espaço epidural (**ARTÉRIA MENÍNGEA**) > dura-máter > espaço subdural (**VEIAS PONTE**) > aracnoide > espaço subaracnoide (LCR) > pia-máter

- Hematoma **e**pidural: **a**rtéria meníngea (vogal-vogal)

- Hematoma **s**ubdural: **v**eia ponte (consoante-consoante)

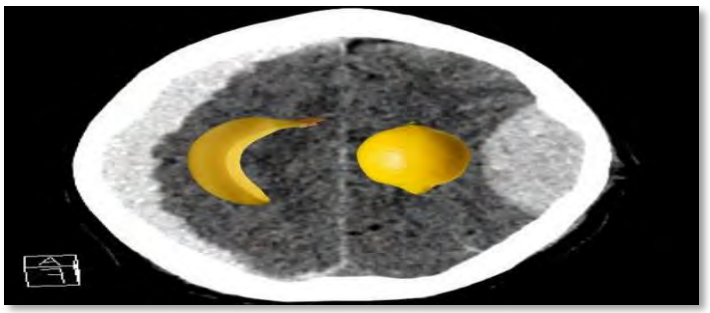
Hematoma Subdural

- Vaso: veias-ponte
- Mais comum
- Fator de risco: atrofia cortical (idoso/alcoólatra/coagulopatia)
- Clínica progressiva
- TC: sangramento acompanha a calota ("em crescente")

Hematoma Epidural

- Vasos: artéria meníngea
- Mais grave
- Fator de risco: trauma intenso no osso temporal
- Clínica: intervalo lúcido
- TC: imagem "biconvexa"

	SUBDURAL	EPIDURAL
Local	Espaço subdural	Espaço epidural
Vaso	Veias ponte	Artéria meníngea média
Frequência	Mais comum	Menos comum
Fator de Risco	Atrofia cortical (idoso, alcoólatra)	Trauma grave no osso temporal
Clínica	Progressiva	Intervalo lúcido (60%)
TC	Imagem hiperdensa "em crescente"	Imagem hiperdensa biconvexa
Sangramento	"Xuuuuuuiiiii"	"Tuf, tuf, tuf, tuf"
Dano cerebral	Comum	Incomum



ATENÇÃO!

DRENAGEM DO HEMATOMA. DESVIO ≥ 5MM DA LINHA MÉDIA (esse número varia de literatura para literatura/sempre avaliar a clínica)

Lesões cerebrais DIFUSAS:

Concussão Cerebral

- **"Nocaute"** (lesão por **desaceleração súbita)**
- **Clínica: perda súbita da consciência (por ATÉ 6 horas)**
- **Conduta: observação**

Lesão Axonal Difusa (LAD)

- **"Lesão por cisalhamento"**
- **Clínica: perda súbita da consciência (por MAIS de 6 horas)**
- **Dica na prova: Glasgow baixo + TC inocente**

Condutas no TCE

TCE LEVE: GCS 13 A 15

Indicações de TC:

- **Risco elevado de intervenção neurocirúrgica**
  - ✓ GCS < 15 após duas horas do trauma
  - ✓ Suspeita de fratura de crânio aberta ou com afundamento
  - ✓ Sinais de fratura de base de crânio
  - ✓ Vômitos (> 2 episódios)
  - ✓ 65 anos
  - ✓ Uso de anticoagulantes
- **Risco moderado de intervenção neurocirúrgica**
  - ✓ Perda de consciência prolongada
  - ✓ Amnésia retrógrada
  - ✓ Mecanismo perigoso de trauma: ejeção do veículo, atropelamento, queda de altura superior a 5 degraus de uma escada ou 0,9 metros

TCE MODERADO: GCS 9 A 12

- **SEMPRE TC E AVALIAÇÃO NEUROCIRÚRGICA**
- **REAVALIAÇÃO SERIADA**
- **NOVA TC EM 24 HORAS SE PIORA OU ALTERAÇÃO NA TC INICIAL**

TCE grave: GCS < 8

- **VIA AÉREA ARTIFICIAL**
- **CATETER DE PIC**
- **CONTROLE DA PPC > 70 MMHG (PPC = PAM – PIC)**
  - ✓ Cabeceira 30 – 45°
  - ✓ PAS > 100 mmHg (50 – 69 anos) ou > 110 mmHg (15-49 ou > 70 anos)
  - ✓ Drenagem liquórica
  - ✓ Osmoterapia com manitol (salina hipertônica)
  - ✓ Hiperventilação leve e transitória (em refratários)

- **Corticoide: NÃO MELHORA O PROGNÓSTICO**

- **Hipotermia: REDUZ PIC E NEUROPROTEÇÃO, MAS NÃO MELHORA PROGNÓSTICO NO TCE GRAVE** (além do alto risco)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

QUEIMADURA

1. Conceitos Iniciais

- **GRANDE QUEIMADO:** ↑histamina e serotonina → **↑PERMEABILIDADE VASCULAR** → choque do queimado
- **EVITAR COLÓIDES NAS PRIMEIRAS 24 HORAS** → o choque é por aumento da permeabilidade!
- **HIPERCATABOLISMO:** ↑200% do metabolismo → **E como diminuir a REMIT? PROPANOLOL E OXANDROLONA!**

CUIDADO! A infecção é a principal causa de morte tardia!

- ✓ **Focos:** cutâneo e pulmonar.

2. Primeiro Atendimento

- **JOGAR ÁGUA:** só até 15 minutos após o trauma e em temperatura ambiente (ou ≥ 12ºc)
- **ENVOLVER O PACIENTE EM LENÇÓIS E COBERTORES SECOS!**

Na Sala de Emergência...

- **"ESQUEÇA" A QUEIMADURA! É TRAUMA! FAZ O ABCDE!**

A: FORNECER OXIGÊNIO!
B: AVALIAR COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS!

CENÁRIO 1: INCÊNDIO EM RECINTOS FECHADOS + QUEIMADURA EM FACE E PESCOÇO.

1) LESÃO TÉRMICA DE VAS:

- **"QUEIMOU VAS"**
- **Clínica: HIPEREMIA DE OROFARINGE, ROUQUIDÃO, ESTRIDOR**
- Insuficiência respiratória: imediata
- **Diagnóstico: CLÍNICA/LARINGOSCOPIA**
- **Tratamento: IOT PRECOCE**

2) LESÃO PULMONAR POR INALAÇÃO:

- **"JOGOU SUJEIRA PARA O PULMÃO"**
- **Clínica: SIBILOS, ESCARRO CARBONÁCEO**
- Insuficiência respiratória: em ± 24 horas
- **Diagnóstico: BRONCOSCOPIA/CINTILOGRAFIA COM XE133**
- **Tratamento: NBZ COM BRONCODILATADOR**

IMPORTANTE! Indicam IOT PRECOCE:

- **Grande edema de VAS** (estridor, rouquidão...)
- **PaO_2 < 60** (hipóxia grave...)
- **$PaCO_2$ > 50 agudo** (retenção aguda grave de CO_2 → não vale para o DPOC crônico...)
- **PaO_2/FiO_2 < 200** (se for DPOC, posso usar essa relação, já que a $paco_2$ não é parâmetro...)

CENÁRIO 2: INCÊNDIO EM RECINTOS FECHADOS + "LONGE DO FOCO DE QUEIMADURA"

3) INTOXICAÇÃO POR CO

- **CEFALEIA, NÁUSEAS, VÔMITOS, ↓CONSCIÊNCIA**
- PaO2 e SatO2 não adiantam para o diagnóstico!
- Pedir **CARBOXIHEMOGLOBINA**
- Tratamento: **↑FIO2 (O2 POR MÁSCARA)**

4) INTOXICAÇÃO POR CIANETO

- **↓Consciência + ACIDOSE LÁCTICA**
- Tratamento: **HIDROXICOBALAMINA + TIOSSULFATO DE SÓDIO**

C: REPOSIÇÃO VOLÊMICA!

Fórmula de PARKLAND

- **Primeiras 24 horas: 4ML X PESO(KG) X SCQ**
- **½ administrada em 8 horas e o restante ao longo das próximas 16 horas.**
- REAVALIAR SEMPRE (diurese ≥ 0,5ml/kg/hora) → a fórmula de Parkland é um pontapé inicial! Tem que reavaliar sempre! Podemos aumentar ou diminuir a quantidade de fluido... Lembre: o melhor parâmetro para saber se o meu paciente está sendo bem hidratado é através da diurese! No adulto, deve estar ≥ 0,5ml/kg/hora... Então, a cada 30 minutos ou 1h, você tem que avaliar a diurese do paciente para saber se tem que aumentar ou diminuir a reposição...

CUIDADO! Existe uma queimadura em que essa diurese deve estar > 2ml/kg/h... É a de **QUARTO GRAU!**

D/E: ANALGESIA (OPIOIDE IV) + IMUNIZAÇÃO ANTI-TETÂNICA.

"Beleza... Terminou o ABCDE? Agora sim, vamos para a queimadura..."

3. Quantificando a Queimadura

REGRA DOS 9 (WALLACE):

- Cabeça/membros superiores: 9%
- Membros inferiores: 18%
- Tronco: 36%
- Mãos e pênis: 1%

QUEIMADURA DE 1º GRAU

"O protótipo da queimadura de 1º grau é a QUEIMADURA SOLAR!".

- **Profundidade: EPIDERME**
- **Coloração: ERITEMA**
- **Sensibilidade: DOR/ARDÊNCIA**
- **Detalhes:**
  - ✓ **NÃO ENTRA NO CÁLCULO DA SCQ! CUIDADO!**
  - ✓ Resultado estético: bom.

QUEIMADURA DE 2º GRAU: "Espessura parcial"

- **Profundidade:** derme (superficial: papilas dérmicas; profunda: camada reticular)
- **Coloração:** eritema e bolhas (superficial); rósea e bolhas (profunda)
- **Sensibilidade:** muito dolorosas (superficial); dor moderada (profunda)
- **Detalhes:**

2º grau superficial:

- ✓ Ao comprimir: empalidece e depois volta
- ✓ Resultado estético: bom/razoável

2º grau profunda:

- ✓ Ao comprimir: não empalidece
- ✓ Resultado estético: razoável/ruim

QUEIMADURA DE 3º GRAU: "Espessura total".

- **Profundidade:** gordura subcutânea
- **Coloração:** marrom
- **Sensibilidade:** "dor..."
- **Detalhes:**
  - ✓ Resultado estético: ruim
  - ✓ Retração da "pele dura" ou "escara"
  - ✓ Se for circunferencial: compressão vascular/torácica
- **Conduta:** escarotomia

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

QUEIMADURA DE 4º GRAU (ELÉTRICA):

- Queimadura elétrica = "de dentro para fora".
- **Queima músculo! Consequência 1:**

LESÃO RENAL AGUDA POR RABDOMIÓLISE

- ✓ **Conduta: FORÇAR A DIURESE** > 2ml/kg/hora (manitol) + **ALCALINIZAÇÃO** (bicarbonato de sódio)

- **Queima músculo! Consequência 2:**

SÍNDROME COMPARTIMENTAL

- ✓ **Clínica: DOR AO ESTIRAMENTO PASSIVO DO MÚSCULO**
- ✓ **Conduta: FASCIOTOMIA**

REPARE!

***3º GRAU** = ESCAROTOMIA*

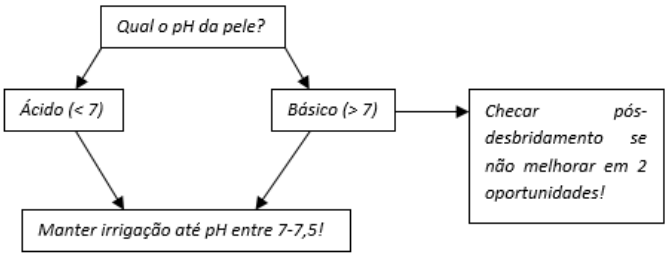
***4º GRAU** = FASCIOTOMIA*

4. Tratamento das Queimaduras

- **1º GRAU:** limpeza/analgesia/hidratantes
- **2º GRAU SUPERFICIAL:** limpeza e desbridamento + curativo oclusivo + ATB tópico (sulfadiazina de prata)
- **2º GRAU PROFUNDA E 3º GRAU:** limpeza e desbridamento + enxerto precoce

QUEIMADURAS QUÍMICAS:

- ✓ Não neutralizar!
- ✓ Irrigação com água: 15-20 litros ou ± 30 minutos
- ✓ Depois...



5. Complicações das Queimaduras

- **GASTROINTESTINAIS:**
  - ✓ HDA por ÚLCERA DE CURLING
- **NEOPLASIA CUTÂNEA MALIGNA:**
  - ✓ Carcinoma escamoso = LESÃO DE MARJOLIN (foto abaixo)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

OBSTRUÇÃO INTESTINAL

SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO INTESTINAL	
CLÍNICA	- Parada na eliminação de gases e fezes - Peristalse e timbre metálico - Dor + Distensão abdominal
DIAGNÓSTICO	- Clínica + **TOQUE RETAL** + imagem
IMAGEM	- Rotina de abdome agudo - Radiografias: tórax, abdome deitado, abdome em pé
TRATAMENTO	- Dieta zero + SNG - Hidratação/Correção eletrolítica - Avaliar necessidade de ATB - Avaliar necessidade de cirurgia - Investigar a causa

Classificação:

	ALTA	BAIXA
DOR	Cólica	Contínua ou indolor
VÔMITOS	Precoces e biliosos	Tardios e fecaloides
CONSTIPAÇÃO	Tardia	Precoce
DISTENSÃO	Discreta	Importante
DILATAÇÃO	Central e múltipla	Periférica e maior
IMAGEM	Empilhamento moedas Níveis hidroaéreos	Haustrações U invertido (grão de café)

Clínica:

- **Se obstrução ALTA: VÔMITO PRECOCE**
  - ✓ **"Alta"** = até o jejuno
- **Se obstrução BAIXA: VÔMITOS TARDIOS/ASPECTO FECALOIDE**
  - ✓ **"Baixa"** = íleo e cólon

- **Se obstrução GRAVE: ISQUEMIA/NECROSE**
- **Se obstrução PARCIAL: DIARREIA PARADOXAL**
- **Se ESTRANGULADA: OLIGÚRIA, ↑FC, FEBRE, LEUCOCITOSE**

Laboratório:

- ✓ **ALCALOSE METABÓLICA HIPOCLORÊMICA** (vômitos)
- ✓ **HIPOCALEMIA** (por ativação do SRAA)
- ✓ Acidose metabólica se isquemia

Investigação:

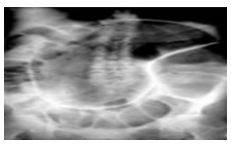
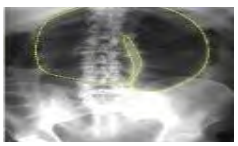
(1) Primeiro: TOQUE RETAL (avalia fezes, massas e FECALOMA)

Se você sentir a presença de fezes, essa obstrução é FUNCIONAL!

(2) RX: rotina abdome agudo (tórax e abdome em ortostase e decúbito)

Diz se a obstrução é em delgado ou cólon.

- **Obstrução de delgado: DISTENSÃO MAIS CENTRAL (ATÉ 5CM) E ORGANIZADA + PREGAS CONIVENTES** (aspecto de empilhamento de moedas)
- **Obstrução de cólon: HAUSTRAÇÕES + DISTENSÃO MAIS PERIFÉRICA (ATÉ 20CM) E GROSSEIRA**
- **Volvo de sigmoide**: **sinal do 'U INVERTIDO' ou 'GRÃO DE CAFÉ'.** Se enema baritado: sinal do **'BICO DE PÁSSARO'**.

Tratamento:

(1) SUPORTE CLÍNICO (SNG, correção de distúrbios hidroeletrolíticos)

(2) OBSERVAR OBSTRUÇÃO PARCIAL (24-48h).

Não precisa operar de cara. A tendência é que o suporte clínico resolva o quadro espontaneamente em 24-48h.

(3) AVALIAR CIRURGIA DE IMEDIATO em casos de **ESTRANGULAMENTO, ISQUEMIA, OBSTRUÇÃO TOTAL...**

Estatísticas:

1) Principal causa de obstrução alta (delgado)?

- ✓ **Brida > Neoplasias > Hérnia > Crohn**

2) Principal causa de obstrução baixa (cólon)?

- ✓ **Neoplasias > Volvo > Divertículos > Fecaloma**

3) Principal causa de obstrução em crianças (6 meses – 3 anos)?

- ✓ **Intussuscepção intestinal**

Decorando as principais causas...

DElgado = **DE**rência

Cólon = **C**âncer

INfância = **IN**vaginação

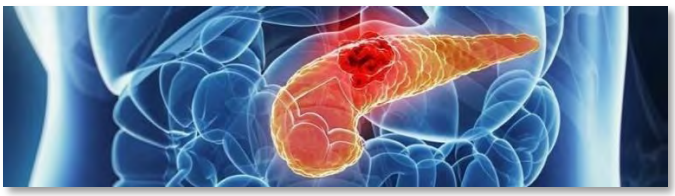
1. Obstruções Extrínsecas de Delgado

Aderência (Brida)

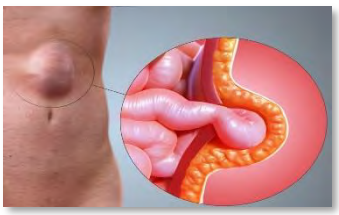
- **PRINCIPAL CAUSA!**
- **Fator de risco: CIRURGIA ABDOMINAL PRÉVIA** (independente do tempo) é o grande fator de risco! **Principais:** colorretal/gineco > apêndice > cesariana. **Outros:** infecção e corpos estranhos
- **Diagnóstico:** "obstrução intestinal + cirurgia prévia = brida"
- **Tratamento:**
  - ✓ **Se não complicada: MEDIDAS DE SUPORTE** (48h) + **GASTROGRAFIN** (contraste com ação hiperosmolar)
  - ✓ **Se quadro refratário/complicado: LISE DE ADERÊNCIAS (PREFERÊNCIA POR VLSC)**

Neoplasias

- **SEGUNDA PRINCIPAL CAUSA**
- **Mais comum: CARCINOMATOSE PERITONEAL**



Hérnias



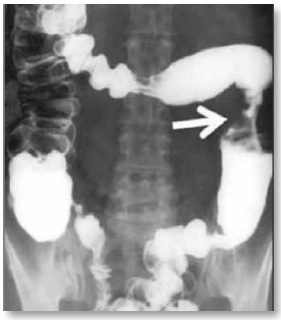
- **TERCEIRA PRINCIPAL CAUSA**
- **Diagnóstico: EXAME FÍSICO +/- IMAGEM**
- **Tratamento: HERNIOPLASTIA COM TELA**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2. Obstruções Intrínsecas/Extrínsecas de Cólon

Neoplasias

- CA COLORRETAL!



✓ **Suspeita: > 50 anos + constipação + emagrecimento**

✓ **Imagem: sinal da maçã mordida**

✓ **Obstrução: cólon e sigmoide**

✓ **Perfuração: ceco (≥ 12cm)**

✓ **Válvula ileocecal competente: obstrução em ALÇA FECHADA!**

Volvo

- TORÇÃO SOBRE O PRÓPRIO EIXO.

- OBSTRUÇÃO EM ALÇA FECHADA

Obstrução em 2 pontos simultaneamente. A evolução para isquemia e perfuração é muito mais fácil de acontecer. Na verdade, qualquer obstrução colônica com válvula ileocecal competente funciona como obstrução em alça fechada.

- **Local: SIGMOIDE** (+comum), ceco, gástrico
- **Imagem: U INVERTIDO → GRÃO DE CAFÉ**
- **Diagnóstico:** clínica + imagem (RX +/- TC)

- **Tratamento:**
  - ✓ **Ceco:** cirurgia
  - ✓ **Sigmoide:** desobstrução endoscópica > cirurgia

Entendendo melhor o tratamento do volvo de sigmoide...

→ **Não complicado** (sem estrangulamento, instabilidade hemodinâmica)

- **DESCOMPRESSÃO ENDOSCÓPICA** (colonoscopia, retossigmoidoscopia...) INICIALMENTE
- Depois, para evitar recidiva: realizar **SIGMOIDECTOMIA ELETIVA**.

"O sucesso da descompressão endoscópica não descarta necessidade de cirurgia."

→ **Complicado** (com estrangulamento, instabilidade hemodinâmica):

- CIRURGIA IMEDIATA (SIGMOIDECTOMIA À HARTMANN)

Diverticulose

- RARO causar obstrução intestinal!

- Vínculo mental: DIVERTÍCULOS + OBSTRUÇÃO = PENSAR EM CA COLORRETAL ASSOCIADO

Fecaloma

- TOQUE RETAL COM FEZES!

- Perfil: idosos, institucionalizados, Chagas, Hirchsprung

- Clínica: constipação + dor abdominal + **DIARREIA PARADOXAL**

- Diagnóstico: toque retal/exames contrastados

- SINAL DE GERSUNY: massa moldável que recupera a forma vagarosamente depois de palpada (sensação de "crepitação")

- Tratamento: hidratação/fratura digital ou instrumental, laxantes, lavagem intestinal

3. Obstruções Intraluminais de Delgado

	ÍLEO BILIAR	BOUVERET
LOCAL	Íleo terminal	Bulbo duodenal
FÍSTULA	Colecistoentérica	Gástrica ou duodenal
CLÍNICA	Constipação + distensão abdominal	Vômitos
T. DE RIGLER	**PNEUMOBILIA + DISTENSÃO + CÁLCULO ECTÓPICO**	
TRATAMENTO	Remoção do cálculo + colecistectomia	

Tem que haver **HISTÓRIA DE COLECISTITE + COLELITÍASE + FÍSTULA!**

ÍLEO BILIAR

- Obstrução intestinal por cálculo ectópico biliar em **ÍLEO DISTAL (+comum)**
- Fisiopatologia: colecistite aguda + formação de fístula intestinal (vesícula e intestino) + obstrução de delgado
- Local mais comum de obstrução: íleo distal (segmento mais estreito)
- Diagnóstico com RX ou TC
- **TRÍADE DE RIGLER** (distensão de delgado + cálculo ectópico + pneumobilia)
- Tratamento: medidas de suporte +/- colecistectomia

BOUVERET

- O cálculo ectópico obstrui **DUODENO OU PILORO**

Corpo Estranho

- Vínculo: CRIANÇAS E DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS

Bezoar

- MATERIAIS NÃO DIGERIDOS

- Tipos: fito (vegetais), trico (cabelo), fármaco...

- Local: ESTÔMAGO

- Conduta: EDA. Cirurgia, se não resolver.

4. Obstruções Intrínsecas de Delgado

Intussuscepção Intestinal

"Invaginação de uma alça intestinal dentro da outra"

Conceitos:

- Geralmente ocorre **ENTRE 3 MESES E 6 ANOS** (caracteristicamente até os 2 ANOS).
- Causas: **IDIOPÁTICA,** pólipo, divertículo, tumor
- **Local mais comum: VÁLVULA ÍLEO-CECAL.**

- **Clínica:** dor **ABDOMINAL PAROXÍSTICA E INTERMITENTE + MASSA PALPÁVEL (SALSICHA) + FEZES EM GELEIA DE FRAMBOESA.** Choro incontrolável pode ser uma pista.
- **Diagnóstico:** clínica + exame de imagem (RX/USG*/enema)

(*) **USG** = **"SINAL DO ALVO E DO PSEUDORIM"**

(**) **Enema** = **DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO**

- **Tratamento: ENEMA (REDUÇÃO HIDROSTÁTICA DA INTUSSUSCEPÇÃO). Se o enema não resolver ou se paciente adulto: CIRURGIA.** É uma das coisas que mais cai em prova.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Lesão Actínica

- Complicação da **RADIOTERAPIA**
- **Patogenia:** lesão direta → vasculite + fibrose
- **Tratamento:** **CONSERVADOR** + ajuste da RT

Neoplasias

- **RARAMENTE**
- **Tipos:** adenoma, GIST e adenocarcinoma
- **Conduta:** **IMAGEM + CIRURGIA (SEM BIÓPSIA)**

CA de delgado é raro! Diferente de todo o resto do TGI, que tem como padrão EDA/COLONO + biópsia, aqui o diagnóstico é com exame de imagem! Você faz exame de imagem, localiza a lesão e faz a cirurgia/ressecção do tumor.

5. Obstrução Funcional

Comprometimento da função motora

"Por algum motivo o intestino deixa de funcionar da maneira correta."

Íleo Paralítico

"Apesar do nome de ÍLEO paralítico, é TODO o intestino que fica paralisado! Estômago, delgado e cólon ficam paralisados!"

Causas:

- **PÓS-OPERATÓRIO/ÍLEO METABÓLICO** (o íleo metabólico/fisiológico é esperado que aconteça! O intestino demora 24h, o estômago 48h e o cólon até 72h pra voltar ao normal após uma cirurgia). **NÃO CONFUNDA OS TERMOS!**
- Drogas (**OPIOIDES, ANTAGONISTAS DO CANAL DE CÁLCIO**, etc)
- Distúrbios hidroeletrolíticos (principalmente **HIPOCALEMIA:** idoso com obstrução = provavelmente potássio baixo)

Diagnóstico:

- **APERISTALSE** + ausência de flatos + **DILATAÇÃO DIFUSA**

Tratamento:

- **SUPORTE** (HV, SNG, correção de eletrólitos, suspender opioides).
- Excluir obstrução mecânica e Ogilve
- Se pós-operatório: deve voltar ao normal em 24-72h.

Síndrome de Ogilvie

"Conhecida como pseudo-obstrução COLÔNICA aguda. Só o cólon fica paralisado!"

Local:

- Exclusivamente **CÓLON**

Causas:

- Pacientes **GRAVES** por **SEPSE, IAM, TRAUMA**

Diagnóstico:

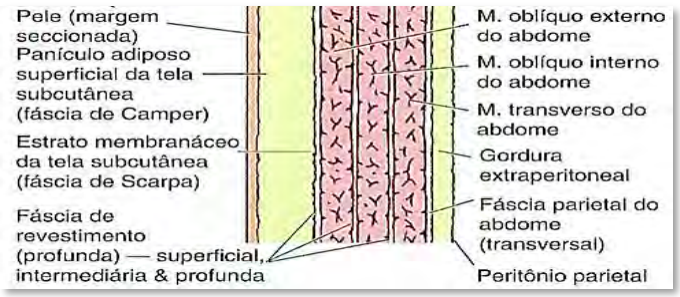
- **PERISTALSE** + Timpanismo + **DILATAÇÃO DO CÓLON**

Tratamento:

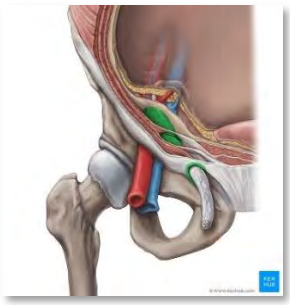
- **SUPORTE + NEOSTIGMINA 2,5mg IV** (anti-colinesterásico).
  - ✓ **Efeito colateral:** bradicardia sinusal
- **Se refratário:** **DESCOMPRESSÃO COLONOSCÓPICA**
- **Se refratário:** avaliar **CIRURGIA/CECOSTOMIA** (raramente é necessário).

6. Hérnias da Parede Abdominal

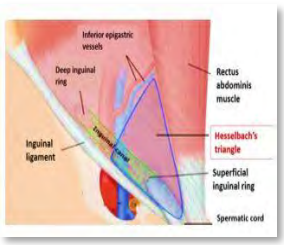
Noções de Anatomia:



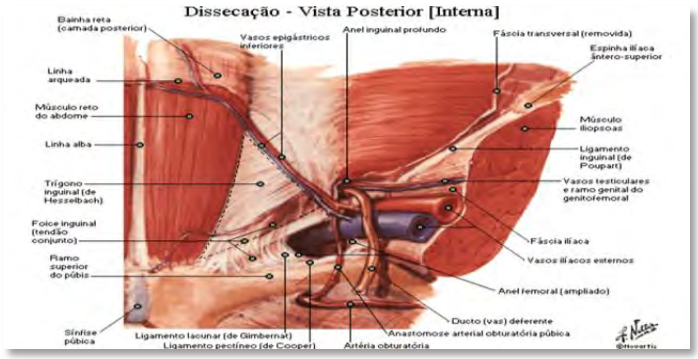
- **Parede posterior do canal inguinal:** **FASCIA TRANSVERSALIS + MÚSCULO TRANSVERSO + MÚSCULO OBLÍQUO INTERNO** (alguns autores dizem que é só a fascia transversalis).



- **Parede anterior do c. inguinal:** **APONEUROSE DO MUSC OBLÍQUO EXTERNO.**
- **Canal femoral:** se anuncia **ABAIXO DO LIGAMENTO INGUINAL**
- **Canal inguinal:** "rampa" que vai do anel inguinal interno até o anel inguinal externo (de lateral para medial, de cima para baixo, de posterior para anterior)



- **Triângulo de Hasselbach:** delimitado por **LIGAMENTO INGUINAL, VASOS EPIGÁSTRICOS INFERIORES** e **BORDA LATERAL DO MÚSCULO RETO ABDOMINAL**. Constitui a área de maior fragilidade da fáscia transversalis!



Estruturas que passam pelo canal inguinal...

→ **Homem:**

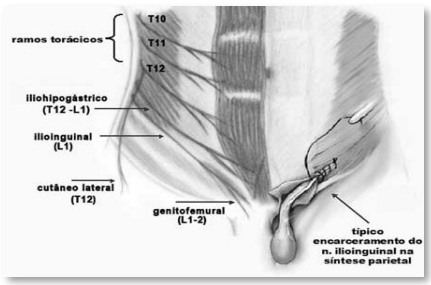
- **FUNÍCULO ESPERMÁTICO** (composto por **MÚSCULO CREMASTER, DUCTO DEFERENTE COM SUA ARTÉRIA E VEIA, PLEXO VENOSO PAMPINIFORME, CONDUTO PERITÔNIO-VAGINAL OBLITERADO (LIGAMENTO DE CLOQUET), RAMO GENITAL DO NERVO GENITOFEMORAL, ARTÉRIA E VEIA ESPERMÁTICA**)
- Os nervos íleo-inguinal e íleo-hipogástrico passam pelo canal inguinal, mas não fazem parte do funículo espermático

→ **Mulher:**

- **LIGAMENTO REDONDO DO ÚTERO**

Nervos importantes...

- **N. Ilio-Hipogástrico**
- **N. Ilioinguinal**
- **N. Genitofemoral**
- **Ramo Genital**
- **Ramo femoral**



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Antes de prosseguir...

VÍNCULO MENTAL
1) Quais os músculos formam a região inguinal?
Oblíquo externo, oblíquo interno e transverso do abdome
2) Quais nervos podem ser lesados na abordagem convencional?
Ilio-hipogástrico, ilio-inguinal e ramo genital do genitofemoral
3) Quais nervos podem ser lesados na abordagem VSLC?
Cutâneo femoral lateral, femoral e ramo femoral do genitofemoral
4) Quais vasos são importantes?
Plexo pampiniforme, artéria testicular e vasos epigástricos inferiores
5) Quem forma o TENDÃO CONJUNTO?
Inserção do oblíquo interno e transverso
6) Limites do Trígono de Hesselbach?
Ligamento inguinal + retoabdominal + vasos epigástricos

Patogênese:

- **PREDISPONENTE + DESENCADEANTE!**
  - ✓ **Indireta: congênito =** conduto peritôneovaginal patente
  - ✓ **Direta: adquirido =** fraqueza da parede posterior
  - ✓ **Mais comum:** inguinal indireta à direita

Diagnóstico

- **MANOBRA DE VALSALVA** (assoprar contra o dorso da mão)
  - ✓ **INDEX** do dedo = **INDIRETA**
  - ✓ **DENTRO** do dedo = **DIRETA**

- **MANOBRA DE LANDIVAR** (ocluir anel interno + valsalva)
  - ✓ Abaulamento = **DIRETA**
  - ✓ Nada = **INDIRETA**

- **USG/TC DE ABDOME** (dúvida)

Classificação de Nyhus

Tipo 1: hérnia indireta com anel inguinal interno normal (até 2cm).
Tipo 2: hérnia indireta com anel inguinal interno alargado, porém com parede posterior preservada.
Tipo 3: defeito na parede posterior:

- ✓ **A:** hérnia direta
- ✓ **B:** hérnia indireta com alargamento no anel inguinal interno e defeito na parede posterior (mista).
- ✓ **C:** hérnia femoral.

Tipo 4: hérnias recidivadas:

- ✓ **A:** hérnia direta;
- ✓ **B:** hérnia indireta;
- ✓ **C:** hérnia femoral;
- ✓ **D:** hérnia mista

Nyhus era um cara que entendia de hérnia inguinal... Não foi à toa que colocou a hérnia indireta, a mais comum, logo nos tipos 1 e 2. Na tipo **2**, temos o anel inguinal interno alargado (> **2**cm)... Na tipo 3, você tem defeito na parede posterior! E qual a hérnia que tipicamente surge por defeito na parede posterior? É a direta! Então, 3A é direta! 3B é indireta (mista). 3C é femoral. No tipo 4 de Nyhus, temos as recidivadas! Reparou que toda vez que Nyhus coloca a femoral, temos a letra '**C**'? Lembra que é hérnia femoral ou **C**rural! Outra dica: tipo 3 não é defeito na parede posterior? Então, defeito na parede **pos(três)rior**! Leve essas dicas para a prova!

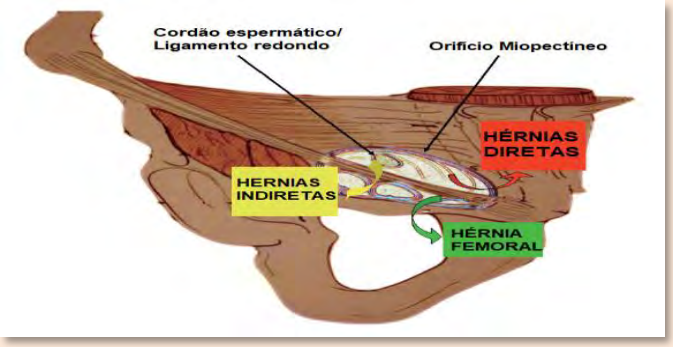
Entendendo melhor...

Hérnia Inguinal Indireta

- Se anuncia pelo **ANEL INGUINAL INTERNO.**
- Causa: patência do conduto peritônio-vaginal (se patência completa: hérnia inguino-escrotal). É um defeito **congênito!**
- Hérnia típica da **In**fância. É a que mais **In**carcera (dentre as inguinais)

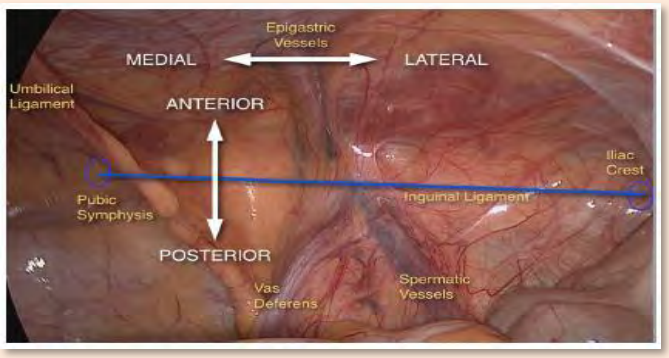
Hérnia Inguinal Direta

- Se anuncia pelo **TRIÂNGULO DE HASSELBACH**
- Causa: enfraquecimento da parede posterior. É um defeito **adquirido!**



Para a prova... Direta ou indireta?

- Se **lateral** aos vasos epigástricos inferiores: **indireta**
- Se **medial** aos vasos epigástricos inferiores: **direta**
- Maior risco de encarceramento: indireta (dentre as inguinais!)

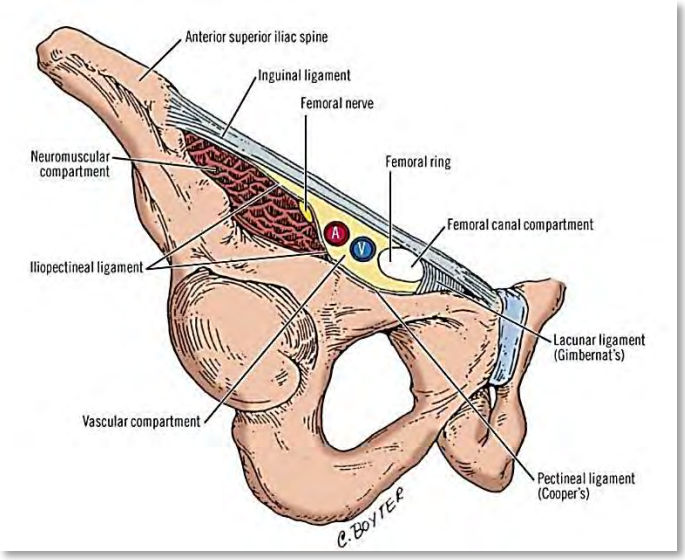


Pelo exame físico... Direta ou indireta?

- Se sentir na **polpa** digital: **direta**
- Se sentir na **ponta** do dedo: **indireta**

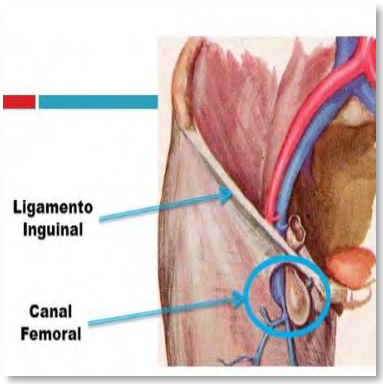
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Hérnia Femoral (ou Crural)



LIMITES DO CANAL FEMORAL

- **LIGAMENTO INGUINAL (POUPART)**
- **LIGAMENTO PECTÍNEO (COOPER)**
- **LIGAMENTO LACUNAR**
- **VEIA FEMORAL**



- Se anuncia **ABAIXO** do ligamento inguinal
- Mais comum em **MULHERES OBESAS > 45 ANOS** ("femoral = fêmeas")
- Mais comum à **DIREITA** (por causa do sigmoide tapando na esquerda)
- É a que **MAIS ENCARCERA** dentre as hérnias da virilha
- Tratamento: técnica de **MCVAY OU PLUG FEMORAL**

Então...
- **Mais encarcera (dentre as da virilha): FEMORAL**
- **Mais encarcera (dentre as inguinais): INDIRETA**
- **Mais recidiva: DIRETA**
- **Mais comum: INDIRETA, À DIREITA, NO HOMEM**

Tratamento:

→ REDUTÍVEL ("VAI E VOLTA")

- **ANALGESIA + REDUÇÃO COM MANOBRA DE TAXE + CIRURGIA ELETIVA**
- **Se paciente idoso:** evitar cirurgia e corrigir fatores que estejam ocasionando o aumento da pressão abdominal (ex: prostatismo)

Antes de prosseguir...

SINAIS DE SOFRIMENTO ISQUÊMICO
- Dor intensa local
- Febre ou sinais de sepse
- Instabilidade hemodinâmica
- Obstrução intestinal (náuseas, vômitos, distensão e parada de eliminação de gases e fezes)

→ ENCARCERADA ("VAI E NÃO VOLTA, SEM SOFRIMENTO ISQUÊMICO")

- **TENTAR REDUÇÃO MANUAL DESDE QUE NÃO HAJA RISCO DE ESTRANGULAMENTO** (estabilidade hemodinâmica, ausência de irritação peritoneal, ausência de sinais flogísticos, ausência de obstrução intestinal e tempo de encarceramento menor que 6-8h) + **CIRURGIA ELETIVA**
- **Caso contrário ou casos refratários/complicados** (sofrimento isquêmico, tempo maior que 6-8h, obstrução intestinal, hiperemia, hipotensão: **CIRURGIA DE URGÊNCIA**

→ ESTRANGULADA ("VAI E NÃO VOLTA, COM SOFRIMENTO ISQUÊMICO")

- **CIRURGIA DE EMERGÊNCIA**.

Aqui existe isquemia, instabilidade hemodinâmica, flogose...

Qual procedimento?
- **INGUINOTOMIA!**

Se houver redução espontânea durante a anestesia...
- **LAPAROTOMIA XIFOPUBIANA EXPLORADORA!**

Tipos de Cirurgia:

- **ABORDAGEM ANTERIOR:**
  - ✓ Convencional: de fora para dentro
  - ✓ **HERNIORRAFIA ANTERIOR + REFORÇO DA PARED POSTERIOR**
  - ✓ Técnicas: **SHOULDICE, LICHTENSTEIN, MCVAY***

(*) Diferentes formas de reforço da parede posterior:
- **SHOULDICE: imbricação de músculos** (não usa tela)

Não é técnica livre de tensão. Gera bastante dor no pós-operatório.
- **LICHTENSTEIN: tela livre de tensão** (técnica atual de escolha).

Técnica de "Lichtenstela"
- **MCVAY: boa para hérnia femoral**.

O reforço é feito através da sutura do tendão conjunto dos músculos da parede posterior com o ligamento de Cooper.

- **ABORDAGEM POSTERIOR:**
  - ✓ Acesso pré-peritoneal
  - ✓ Sempre utiliza tela!
  - ✓ **Indicações: PRIMÁRIAS E UNILATERAIS** (principalmente em mulheres), **RECIDIVAS** (usar abordagem diferente da anterior, para evitar fibrose), **HÉRNIAS BILATERAIS**
  - ✓ Técnicas: Stoppa (tela bilateral), VLSC

- **STOPPA:** tela bilateral
- **VIDEOLAPAROSCOPIA:** também pode ser abordagem inicial (escolha para mulheres)
  - ✓ **TAPP:** transabdominal pré-peritoneal (penetra a cavidade abdominal)
  - ✓ **TEP:** totalmente extraperitoneal (não penetra a cavidade abdominal)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ENTÃO, ATENÇÃO!

Se hérnia bilateral ou recidivada... Optar por STOPPA ou VLSC!

Procedimentos que usam tela... Lichtenstein, STOPPA e VLSC!

Complicações:

São infrequentes, mas podem existir.

- **COMPLICAÇÕES DA FERIDA OPERATÓRIA:** hematoma, seroma, infecção

- **ORQUITE ISQUÊMICA:** lesão do plexo pampiniforme (aumento do volume testicular e dor no 2º-5º dia de pós-operatório). O testículo evolui com atrofia em ± 12 semanas e não há muito o que se fazer.

- **DOR E HIPERESTESIA NA BOLSA ESCROTAL OU GRANDES LÁBIOS:** lesão do ramo genital do nervo genitofemoral

- **DOR INESPECÍFICA NA VIRILHA:** lesão de nervo íleo-inguinal ou íleo-hipogástrico. É a complicação mais comum!

- **PARESTESIA NA FACE EXTERNA DA COXA ("MERALGIA PARESTÉSICA"):** lesão do nervo cutâneo femoral lateral. É a complicação mais comum da VLSC!

Anatomia Laparoscópica:

- **Y INVERTIDO**
  - ✓ Vasos epigástricos inferiores (VEI)
  - ✓ Vasos deferentes (VD): medial
  - ✓ Vasos espermáticos (VE): lateral
  - ✓ Trato iliopúbico (TI)
- **TRIÂNGULOS**
  - ✓ Hérnias diretas: medial ao VEI
  - ✓ Hérnias indiretas: lateral aos VEI
  - ✓ Hérnias femorais: abaixo do TI
- **TRIÂNGULO DE DOOM**
  - ✓ Entre os VD (medial) e VE (lateral)
  - ✓ Vasos ilíacos externos
- **TRIÂNGULO DA DOR**
  - ✓ Entre os VE (medial) e TI (lateral)
  - ✓ Inervação

Hérnias Especiais

Hérnia de Richter

- **PINÇA A BORDA ANTIMESENTÉRICA** (evolui para estrangulamento sem passar antes por uma obstrução).
- É mais comum na hérnia femoral.
- Clínica: isquemia sem obstrução

Hérnia de Littré

- Contém **DIVERTÍCULO DE MECKEL.**

Hérnia de Amyand

- Contém o **APÊNDICE**

Hérnia em Pantalona

- Hérnia mista (**COMPONENTE DIRETO E INDIRETO**)

Hérnia de Spiegel

- Entre a **BORDA LATERAL DO RETO DO ABDOME E LINHA SEMILUNAR**

Hérnias Lombares

- **GRYNFELT:** abaixo da 12ª costela (triângulo lombar superior). É a mais comum das hérnias lombares!
- **PETIT:** acima da crista ilíaca (triângulo lombar inferior). Mais comum em mulheres atletas!

Hérnia de Garengeot

- Contém o **APÊNDICE NA HÉRNIA FEMORAL**

Hérnia Umbilical

Na CRIANÇA...

Defeito **CONGÊNITO**! '**C**riança = **C**ongênito'.

Operar quando? (regra do 1-2-3-4)

(1) Concomitante à hérnia **i**nguinal

(2) Anel herniário > **2**cm

(3) **DVP**. '3 letrinhas = DVP'.

(4) > **4-6** anos

No ADULTO...

Defeito **ADQUIRIDO**! '**A**dulto = **A**dquirido'

Operar quando?

(1) Sintomática

(2) Com ascite volumosa

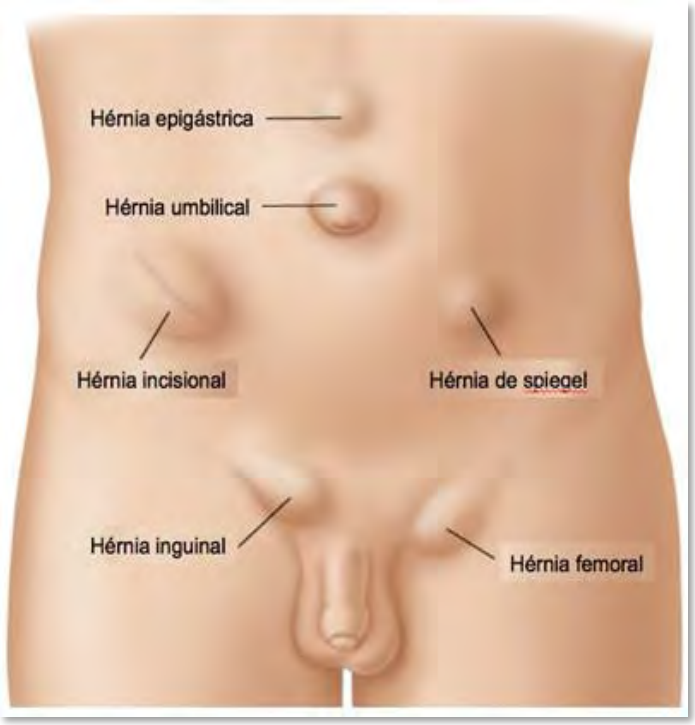
ATENÇÃO!

→ **Adulto + Hérnia inguinal indireta**:

- **Fazer reforço da parede posterior**!

→ **Criança + Hérnia inguinal indireta:**

- **Operar o mais rápido possível!**
- **Não precisa reforço da parede posterior!**
- Se menino < 1 ano ou criança do sexo feminino: exploração bilateral (polêmico)



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

ONCOLOGIA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. PRINCÍPIOS DA ONCOLOGIA

Tumores que mais matam no Mundo
- **Geral:** pulmão > estômago > fígado > colorretal
- **Homens:** pulmão > fígado > estômago
- **Mulheres:** mama > pulmão > colorretal

Tumores que mais matam no Brasil
- **Geral:** pulmão > colorretal > mama
- **Homens:** pulmão > próstata > estômago
- **Mulheres:** mama > pulmão > colorretal

Tumores mais incidentes no Mundo*
- **Geral:** pulmão > mama > colorretal
- **Homens:** pulmão > próstata > colorretal
- **Mulheres:** mama > colorretal > pulmão

Tumores mais incidentes no Brasil*
- **Geral:** próstata > mama > colorretal
- **Homens:** próstata > pulmão > colorretal
- **Mulheres:** mama > colorretal > colo uterino

(*) excluindo pele não melanoma

Estadiamento Funcional

ESCALA DE KARNOFSKY

Score	Description
100	Normal; no complaints; no evidence of disease
90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease
80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease
70	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work
60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his personal needs
50	Requires considerable assistance and frequent medical care
40	Disabled; requires special care and assistance
30	Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent
20	Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary
10	Moribund; fatal processes progressing rapidly
0	Dead

ESCALA PERFORMANCE STATUS (ECOG)

ECOG	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled. Cannot carry on selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

Marcadores Tumorais

MARCADOR	TUMOR	OUTRA CONDIÇÃO
PSA e fosfatase ácida prostática	Próstata	Prostatite, HPB
Imunoglobulina monoclonal	Mieloma múltiplo	Gamopatia monoclonal de sig. Indeterminado
CA-125	Ovário, estômago, neoplasia gestacional trofoblástoca, alguns linfomas	Menstruação, peritonite, adenomiose, endometriose, cistos ovarianos, DIP, hiperestimulação ovariana, cirrose, hepatite, diverticulite
CA-19.9	Pâncreas, vias biliares, colorretal, mama, pulmão, cabeça e pescoço, cistoadenocarcinoma mucinoso de ovário	Pancreatite, doença inflamatória intestinal
CA 15.3 CA 27.29	Mama, ovário, pulmão, colo uterino, hepatocarcinoma e linfomas	Hepatite, tuberculose, LES
CA 72.4 (TAG-72)	Colorretal, estômago, pâncreas, vias biliares, cistoadenoma mucinoso de ovário	Adenomas gastrointestinais, DII, úlcera péptica, pancreatite, cirrose, cistos ovarianos, doenças benignas da mama
CD30	Linfoma de Hodgkin	-
CD25	Leucemia de células pilosas, leucemia/linfoma de células T do adulto	-
Enolase neuronal	CA de pulmão pequenas células, neuroblastoma	
Cromogranina A e sinaptofisina	Tumores neuroendócrinos – OAT cell, feocromocitoma, tumor carcinoide, carcinoma medular de tireoide	Adenoma hipofisário
LDH	Linfomas, sarcoma de Ewing, ovário	Hepatite, anemias hemolíticas, lesões pulmonares, etc.
Alfafetoproteína	Carcinoma hepatocelular, tumor de células germinativas, tumores do seio endodérmico (ovário)	Cirrose, hepatite
CEA	Colorretal, pâncreas, estômago, pulmão, trato biliar, mama, colo uterino, ovário (pp os mucinosos)	Pancreatite, hepatite, doença inflamatória intestinal, tabagismo

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

hCG	Neoplasia gestacional trofoblástica, tumor de células germinativas (testículo e ovário)	Gravidez
Calcitonina	Carcinoma medular de tireoide	-
Catecolaminas	Feocromocitoma	-
Catepsina D	Mama	Grande variedade de tecidos
SCCA (Squamous Cellular Carcinoma Antigen)	Carcinomas epidermoides (cabeça e pescoço, pulmão, colo uterino)	-
MCA	Mama, ovário, colo uterino, endométrio, próstata	Alguns tumores benignos de mama e ovário
BTA	Bexiga	Litíase vesical, processos irritativos da bexiga, uso de cateter vesical de demora
C-erb-2 (HER2/neu)	Mama, pulmão não pequenas células, estômago (difuso)	-
Receptores de estrogênio (RE) e Progesterona (RP)	Mama, ovário, endométrio	-
B2-Microglobulina	Linfomas, mieloma múltiplo	-
Estradiol	Tumores das células da granulosa (ovário)	-
Testosterona	Tumores de células de Sertoli-Leydig	-
Tireoglobulina	CA de tireoide (papilífero e folicular)	-

Tratamento

É importante entender o princípio e a finalidade de cada uma das principais formas de tratamento:

CIRURGIA: método de cura mais comum, utilizado principalmente quando a doença está localizada. Biópsia, técnicas de desobstrução e cirurgia reconstrutora são outras atuações.

RADIOTERAPIA: o princípio é levar à formação tecidual de radicais livres de oxigênio com lesão do DNA e morte celular, sendo mais efetiva em células de grande replicação, como as tumorais. Pode ser curativa ou paliativa, bem como utilizada de forma isolada ou em combinação. Pode ainda ser administrada de 3 formas:

- ✓ **TELETERAPIA:** utilizando irradiação à distância (forma mais tradicional)
- ✓ **BRAQUITERAPIA:** aplicação de implantes e sementes locais
- ✓ **INTRAVENOSA:** utilizando radioisótopos.

O ideal é sempre tentar preservar células normais e as estruturas adjacentes ao tumor. Portanto, não há como irradiar o corpo todo (ex: micrometástases sistêmicas) e a técnica está mais voltada para tumores primários ou então metástases localizadas (ex: osso ou cérebro). Novas técnicas baseadas na irradiação mais focal e de menor intensidade têm reduzido o índice de complicações do procedimento. Outra modalidade que vem crescendo em importância, sobretudo para os tumores de SNC, é a radioterapia estereotáxica ("gama knife").

QUIMIOTERAPIA: tem como ideia combater as células neoplásicas que se multiplicam exageradamente. Desta forma, torna-se o método principal para doenças em fase avançada, com envolvimento de linfonodos e metástases a distância. Mais detalhes a seguir.

TERAPIA HORMONAL OU ENDÓCRINA: drogas utilizadas no tratamento e na prevenção de recidiva de tumores hormônio-sensíveis, como os cânceres de mama, próstata e endométrio.

TERAPIA ALVO-DIRIGIDA: também conhecida como terapia alvo-molecular, é o carro-chefe da indústria farmacêutica no momento. São muitas drogas que atuam sobre diversos alvos celulares, no entanto, a ideia é a mesma: atuar sobre determinadas proteínas de membrana ou citoplasmáticas expressas em maior quantidade nas células tumorais, minimizando os efeitos deletérios sobre as células normais. Podem substituir a QT ou ser utilizados em conjunto com a mesma.

2. PRINCÍPIOS DA QUIMIOTERAPIA

CONCEITOS BÁSICOS

- A QT é mais efetiva contra **TUMORES DE CRESCIMENTO RÁPIDO**! É daí que vem o "paradoxo dos linfomas" (os mais agressivos têm melhor resposta).
- A maioria das drogas ainda é de uso **ENDOVENOSO**, porém já existem muitas de uso **ORAL**. Algumas ainda podem ser utilizadas por outras vias, como a intratecal, nos pacientes com LLA e meningite carcinomatosa, ou intraperitonial, em casos selecionados de carcinomatose peritonial.
- A maioria pode ser administrada em veia **PERIFÉRICA**, mas algumas necessitam de acesso venoso **PROFUNDO.** Para evitar repetidas punções venosas, a cada sessão de QT, muitos oncologistas optam pelo implante de cateteres de longa permanência: estes podem ser SEMI-**IMPLANTÁVEIS**, como o de Hickman (ficam com a extremidade aparente), ou **TOTALMENTE IMPLANTÁVEIS**, como o "Port-o-Catch" (ficam totalmente sob a pele, devendo ser puncionados por profissional habilitado antes do uso).
- O tempo de infusão de cada droga é extremamente variável, podendo ser desde em bolus até uma infusão contínua de 5 dias, por exemplo.
- Algumas drogas têm **EFEITO VESICANTE**, isto é, causam necrose tecidual em caso de extravasamento tecidual. Os principais exemplos são os alcaloides da vinca (vincristina, vinblastina, etc) e as antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicima, epirrubicina).

MODALIDADES DE QUIMIOTERAPIA

- Em algumas neoplasias, a QT primária (isolada) é altamente eficaz e mesmo curativa, sem necessidade de outros tratamentos - é o que ocorre na maioria das leucemias, por exemplo. Contudo, na maior parte dos casos, a QT deve ser combinada a algum outro tratamento - geralmente cirurgia e/ou RT - com intuito curativo.

OBJETIVOS DA QT NEOADJUVANTE

- Precede o tratamento cirúrgico
- Reduz o tamanho da neoplasia, de modo a permitir cirurgias mais conservadoras
- Aumenta a sobrevida em longo prazo (benefício bem estabelecido no câncer de reto T3 o T4, por exemplo)

OBJETIVOS DA QT ADJUVANTE

- Sucede o tratamento cirúrgico
- Reduz o risco de recorrência da neoplasia. Na grande maioria dos casos, os pacientes que desenvolverão recidiva da doença, local ou à distância, possuem focos de "micrometástases" que não são detecados à cirurgia ou ao exame de imagem... O objetivo da QT adjuvante é justamante combater isso, aumentando o que os oncologistas chamam de sobrevida livre de doença.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

OBJETIVOS DA QT PALIATIVA

- Melhorar a qualidade de vida (redução dos sintomas) a sobrevida.

PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS

NÁUSEA E ÊMESE

- Podem ser antecipatórias (em pacientes já submetidos a QT prévia), agudas (nas primeiras 24h - mais comuns) e tardias (24-72h após). O mecanismo de ação da êmese aguda e tardia envolve a superprodução de derivados serotoninérgicos, que ativam o "centro do vômito" no SNC.

Profilaxia Antiemética – Quando e como proceder?

Emetogenicidade	15 min pré-QT	Esquema 2d após
Alta (> 90%): cisplatina, ciclofosfamida em dose alta...	> Ondansetron 8 mg IV ou 24 mg VO. > Dexametasona 12 mg VO ou IV. > Aprepitante 125 mg VO*.	> Dexametasona 8 mg/dia VO ou IV. > Aprepitante 80 mg/dia VO.
Moderada (30-90%): carboplatina, oxaliplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, doxorrubicina, daunorrubicina, epirrubicina, irinotecan, ara-C em dose alta...	> Ondansetron 8 mg IV ou 16 mg VO. > Dexametasona 8 mg VO ou IV. > *Aprepitante 125 mg VO apenas nos esquemas combinando ciclofosfamida + antraciclina*.*	> Dexametasona 8 mg/dia VO ou IV.
Baixa (10-30%): ara-C, etoposideo, 5-FU, metotrexato, bortezomib, gencitabina, paclitaxel, docetaxel, pemetrexede...	> Dexametasona 8 mg VO ou IV.	*Não é necessária a profilaxia.*
Muito baixa (< 10%): fludarabina, bussulfan, alcaloides da vinca...	*Não é necessária a profilaxia.*	

MIELOTOXICIDADE

- A toxicidade medular da droga usualmente se dá, de forma plena, entre 1-2 semanas após o último ciclo. Não é rara a ocorrência de pancitopenia, causada pela inibição dao desenvolvimento dos precursores hematopoiéticos na medula.

- Geralmente solicitamos um novo hemograma na véspera de cada ciclo de QT. Cada esquema quimioterápico tem suas próprias contraindicações, mas, de maneira geral, adiamos o tratamento em caso de neutropenia < 1.500 e/ou plaquetopenia < 75.000. Contudo, tal conduta deve ser individualizada de acordo com a neoplasia e a droga em questão. Pacientes com leucemia, por exemplo, apresentarão pancitopenia independente da mielotoxicidade da QT.

MUCOSITE

- Ocorre em até 40% dos pacientes em QT, sendo uma complicação decorrente da toxicidade dessas drogas à mucosa TGI, cujas células, com alto turnover, estão entre as mais expostas aos efeitos citotóxicos da QT. Pode se manifestar com sintomas altos (úlceras orais, disfagia, odinofagia, dispepsia), baixos (diarreia) ou, mais comumente, como uma combinação de ambos.

- Os sintomas altos aparecem pouco após o início da QT, com eritema da mucosa oral e lingual que evolui para a formação de placas descamativas, pseudomembranas e úlceras. Muitos desses pacientes apresentam candidíase oral concomitante, que deve ser tratada. Os principais riscos são associados à presença de neutropenia e plaquetopenia, que podem predispor o paciente a infecção bacteriana secundária e sangramentos mucosos, respectivamente. O tratamento inclui medidas higiênicas (higiene oral, remoção de próteses), bochechos com solução de bicarbonato de sódio e mudanças dietéticas (evitar alimentos duros, ácidos ou excessivamente salgados). Já existem no mercado agentes protetores da mucosa, contendo substâncias como maltodextrina e hialuronato de sódio, cujo real benefício ainda carece de comprovação. Casos mais graves podem necessitar de analgesia tópica (lidocaína gel) ou mesmo sistêmica.

ALOPÉCIA

- Os quimioterápicos inibem o crescimento das células do folículo piloso, principalmente as antraciclinas, os taxanos e o irinotecan, inibição esta reversível após o término do tratamento. Existe um tipo de touca hipotérmica que é utilizada durante a QT visando a vasoconstrição do couro cabeludo e consequente redução do aporte do quimioterápico aos folículos pilosos.

3. TUMORES DO SNC

Para estudar as neoplasias do SNC, devemos dividi-las em 3 grandes grupos:

(1) TUMORES BENIGNOS PRIMÁRIOS: originados de células do SNC que possuem crescimento lento, não invadem estruturas irressecáveis e são passíveis de ressecção completa curativa.

(2) TUMORES MALIGNOS PRIMÁRIOS: também originados de células do SNC, porém não passíveis de ressecção completa devido à localização ou à invasão de estruturas irressecáveis. Ao contrário das demais neoplasias malignas, esses tumores dificilmente emitem metástases à distância.

(3) TUMORES METASTÁTICOS: representam metástases à distância de neoplasias malignas, podendo ser de 2 tipos principais - cerebral ou meníngea. São os tumores mais comuns do SNC.

ASPECTOS GERAIS DOS TUMORES DO SNC

Quadro Clínico

- **SINAIS NEUROLÓGICOS FOCAIS:** dependem da localização do tumor (hemiparesia, déficit visual, etc)
- **CRISES CONVULSIVAS**
- **ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS/DÉFICIT COGNITIVO**
- **SÍNDROME DE HIPERTENSÃO INTRACRANIANA**
  - ✓ Cefaleia contínua, com piora matinal
  - ✓ Vômitos em jato
  - ✓ Edema de papila (sinal de gravidade)
  - ✓ Paralisia do VIº par: estrabismo convergente
  - ✓ Reflexo de Cushing: hipertensão, bradicardia, arritmia respiratória
  - ✓ Rebaixamento do nível de consciência

Diagnóstico

- **TC DE CRÂNIO COM CONTRASTE OU RM COM GADOLÍNIO** (mais sensível). Se a TC for solicitada inicialmente e não apresentar alteração, a conduta é a solicitação de RNM, com e sem gadolínio.
- **PET** pode ser útil na diferenciação entre tumores de alto grau - geralmente hipermetabólicos - e os demais.
- **Punção lombar**: raramente é útil. Nunca puncionar antes do exame de neuroimagem (se houver lesão expansiva, a punção é contraindicada pelo risco de herniação cerebral).

Diagnóstico Diferencial

- Tumores extra-axiais, como meningioma e neurinoma do acústico, são frequentemente confundidos com metástases leptomeníngeas
- Tumores intra-axiais captantes de contraste ou metástases podem ser confundidos com abscessos, AVE ou áreas de desmielinização
- A neurocisticercose também é um diagnóstico que deve ser lembrado.

Tratamento (princípios gerais)

- A indicação de cirurgia depende principalmente da localização do tumor
- **ANTICONVULSIVANTES: SOMENTE EM CASO DE CONVULSÕES**. Apesar de ser comum o uso profilático em todos os pacientes com tumores supratentoriais, não existem dados sólidos que apoiem essa conduta! Evitar fenitoína/carbamazepina (são indutores do citocromo P450, que também é responsável pela metabolização dos corticoides e de vários quimioterápicos).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **DEXAMETASONA:** na dose de 16mg/dia em caso de edema cerebral importante.
- **PROFILAXIA PARA TVP** (risco tromboembólico maior por serem pacientes oncológicos | pacientes são acamados a depender do contexto). **Atenção**: em pós-operatórios de craniotomia → heparina profilática somente após 48h e plena somente após 2 semanas.

TUMORES BENIGNOS PRIMÁRIOS DO SNC

Introdução

- Por definição são extra-axiais (não invadem estruturas irressecáveis)
- Cerca de 50-60% são originados da glia (células não neuronais do SNC que proporcionam suporte e nutrição aos neurônios).
- O tratamento de escolha é cirúrgico, com alta chance de cura

Meningioma (80%)

- Origem na dura-máter ou aracnoide
- Mais frequente em mulheres de meia-idade e idosas
- Principais fatores de risco: exposição a radiação ionizante, neurofibromatose e história familiar
- Causa apenas compressão (10%), pois raramente invade estruturas cerebrais
- Imagem: massa extra-axial com captação homogênea de contraste

Neurinoma do acústico (10%)

- Schwannoma do VIIIº par craniano
- O sintoma inicial mais frequente é a hipoacusia do lado acometido. Também pode haver zumbidos, cefaleia, nistagmo horizontal e vertigem.
- Imagem semelhante ao meningioma. Topografia típica: ângulo pontocerebelar (localização também típica do meningioma, embora o neurinoma seja maioria).
- Importante doença associada: neurofibromatose tipo II. Além disso, a neurofibromatose tipo I predispõe a schwannomas em outros nervos cranianos ou espinhais
- O tumor deve ser excisado mesmo que o paciente já esteja surdo, para prvenir a compressão de estruturas intracranianas.

Craniofaringioma (1-3%):

- Origina-se do remanescente do saco de Rathke, acima da sela túrcica
- Mais frequente na infância
- Pode comprimir quiasma óptico (hemianopsia bitemporal) e envolver a hipófise (causando disfunção endócrina).
- Imagem: massa supraselar, calcificada em 80% dos casos.

TUMORES MALIGNOS PRIMÁRIOS DO SNC

Introdução

- São intra-axiais (invadem estruturas irressecáveis). R
- Raramente emitem metástase a distância (!)
- Cerca de 90% são originados da glia.

Astrocitomas (75%)

Grau I - Astrocitoma Pilocítico Juvenil

- Mais comum em crianças
- Geralmente lesão cística cerebelar sem captação de contraste
- Tratamento de escolha: cirúrgico (excelente prognóstico)

Grau II - Astrocitoma Fibrilar

- Mais comum em crianças
- Pode envolver a hipófise (causando disfunção endócrina)
- Tratamento de escolha: cirúrgico (bom prognóstico)

Grau III - Astrocitoma Anaplásico

- Semelhante ao grau I, prognóstico ruim

Grau IV - Glioblastoma Multiforme

- Predomina nos mais velhos (pico de incidência entre 50-60 anos)
- Em estágios mais avançados, pode emitir metástases para a medula espinhal através do líquor.
- Muito agressiva, de crescimento rápido e sem margem definida pelos exames de neuroimagem. Apresenta-se como uma imagem com captação heterogênea de contraste, podendo conter áreas de necrose e hemorragia.
- Em alguns casos podem aparecer mais de 1 lesão
- Tratamento: cirurgia (apenas para controlar o efeito expansivo - remoção total quase nunca é possível, radioterapia, quimioterapia (eficácia limítrofe - iniciada junto a RT com a droga TEMOZOLAMIDA e mantida durante mais 6-12 meses após a RT), dexametasona em todos os casos
- Péssimo prognóstico

Oligodendroglioma (15%)

- Capta pouco contraste a TC, com calcificações em 30%
- Tratamento de escolha: cirúrgico (bom prognóstico)

Meduloblastoma

- Mais comum em crianças
- Geralmente lesão cerebelar captante de contraste
- Tratamento de escolha: cirúrgico + radioterapia, com ótima resposta à RT (bom prognóstico)
- PNET (Primitive Neuroectodermal Tumor): nome dado a tumores indistinguíveis histologicamente do meduloblastoma que ocorrem em adultos ou em localização supratentorial em crianças.

Linfoma Primário do SNC

- Associado ao EBV em 100% dos casos
- Acomete imunodeprimidos graves, principalmente com SIDA e CD4 < 50
- TC: massa paraventricular (geralmente única), com captação heretogênea de contraste.
- Tratamento de escolha: corticoide, quimio e radioterapia

TUMORES METASTÁTICOS NO SNC

Os tumores secundários são o principal grupo de neoplasias do SNC, sendo bem mais comuns que os tumores primários. Dividem-se em 2 tipos principais: as metástases cerebrais e as metástases leptomeníngeas.

Metástases Cerebrais

- São irressecáveis em sua grande maioria.
- São os tumores mais comuns do SNC
- Quadro clínico de acordo com a localização
- Predileção pela junção das substâncias cinzenta e branca e zona limítrofe entre as distribuições das artérias cerebral média e posterior
- **Mais frequentes: pulmão > mama > melanoma > TGI (pp colorretal) > sarcomas**
- **Diagnóstico:** sugerem neoplasia **LESÕES MÚLTIPLAS | LOCALIZAÇÃO NA JUNÇÃO ENTRE SUBSTÂNCIA CINZENTA E BRANCA | MARGENS CIRCUNSCRITAS | EDEMA VASOGÊNICO PROEMINENTE**
- **Cerebelo/Hipófise:** pensar em mama
- **Abdome/pelve:** eventualmente podem levar a MTX SNC, mas antes disso enviam para outros sítios, como fígado e pulmão. **Exceção: PRÓSTATA** → existe um plexo venoso que leva o tumor da próstata DIRETAMENTE para o SNC, sem passar por nenhum órgão.
- **MTX SNC mais associadas a SANGRAMENTO: MELANOMA, rim, coriocarcinoma e tireoide.**
- **Tratamento:** suporte! Dificilmente paciente será curado. A radioterapia é o tratamento primário. Metástases únicas acessíveis cirurgicamente podem ser ressecadas (mais raro, pois quase sempre as lesões são múltiplas e irressecáveis). A quimioterapia deve ser instituída no caso de tumor sensível, como o CA de mama e o CA pulmonar de pequenas células.

Metástases Leptomeníngeas (Carcinomatose Meníngea)

- O principal sítio neoplásico associado é a **MAMA**, seguido por pulmão, melanoma e neoplasias hematológicas. Não confundir com as MTX cerebrais, que têm como principal causa o CA de pulmão.
- A principal via de disseminação também é a hematogênica.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- A sintomatologia é um pouco diferente: há combinações variadas de radiculopatia, neuropatia craniana, crises convulsivas, confusão mental e encefalopatia por hidrocefalia ou aumento da PIC. Déficit focal é incomum.
- **Diagnóstico:** RNM pode sugerir através da presença de nódulos tumorais aderidos à cauda equina ou à medula espinhal. Em casos duvidosos: diagnóstico confirmatório através da citologia do LÍQUOR.
- **Tratamento:** quimioterapia intratecal. A melhor forma para administração da QT é através de uma cânula intraventricular (reservatório de Ommaya), evitando múltiplas punções lombares. Em caso de hidrocefalia obstrutiva, uma DVP deve ser instalada - embora essa medida leve frequentemente à carcinomatose peritoneal.
- Prognóstico ruim.

Considerações - Outros Tumores Malignos Primários de Destaque

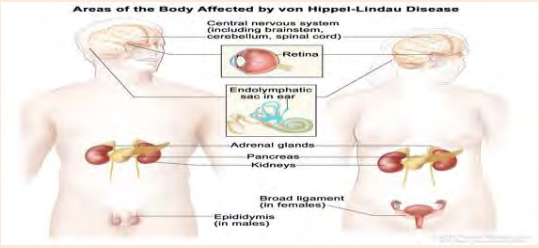
EPENDIMOMAS: tumores gliais originados de células ependimárias que recobrem os ventrículos cerebrais e o canal central da medula que se manifestam em **CRIANÇAS E ADULTOS JOVENS.** A maioria dos casos evidencia **MASSA BEM DELIMITADA AO EXAME DE IMAGEM** (benigna) que permite cirurgia curativa. Se ressecção incompleta, dá pra fazer RT pós-operatória. Sobrevida em 5 anos maior de 80%.

GERMINOMAS: tumores da "família" do teratoma. Acometem geralmente **ADOLESCENTES**, aparecendo 3º ventrículo e regiões adjacentes, como a glândula pineal. São **MALIGNOS NA MAIORIA DOS CASOS** (ou seja, não passíveis de ressecção completa). Cirurgia é o tratamento de escolha nos tumores ressecáveis. Se irressecável, tratamento de escolha é a RT, com ou sem QT adjuvante.

HEMANGIOBLASTOMAS: geralmente **CEREBELARES.** Cerca de 15% dos casos estão associados à síndrome de **VON HIPPEL-LINDAU.** O tratamento cirúrgico pode ser curativo.

Principais Síndromes Genéticas Associadas a Tumores do SNC

DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU (angiomatose cerebelorretiniana familiar): doença autossômica dominante, caracterizada primariamente pela presença de malformações capilares. É causa de **HEMANGIOBLASTOMAS RETINIANOS, CEREBELARES E ESPINHAIS**, que podem se associar a **CARCINOMA RENAL, FEOCROMOCITOMA E CISTOS BENIGNOS EM DIVERSOS ÓRGÃOS** (rins, fígado, pâncreas, epidídimo). Tanto os hemangioblastomas quanto os hipernefromas podem produzir EPO, causando **POLICITEMIA VERA.**



NEUROFIBROMATOSE TIPO I (doença de von Recklinghausen): doença autossômica dominante caracterizada pela mutação da proteína neurofibrina. Apresenta-se com **NEUROFIBROMAS CUTÂNEOS, MANCHAS CUTÂNEAS CAFÉ-COM-LEITE, SARDAS, HAMARTOMAS NA ÍRIS** (nódulos de Lisch) e **PSEUDOARTROSE TIBIAL.** O risco de neoplasias do SNC (neurofibromas, gliomas, ependiomas, etc) é bastante elevado.

NEUROFIBROMATOSE TIPO II: também autossômica dominante, mas mais rara que o tipo I. A principal característica são os **SCHWANOMAS VESTIBULARES BILATERAIS** que acarretam em **SURDEZ.** Podem ocorrer ainda outros tumores do SNC. As alterações cutâneas da neurofibromatose tipo II raramente ocorrem no tipo I.

ESCLEROSE TUBEROSA (doença de Bourneville): autossômica dominante. Caracterizada pela tríade **LESÕES CUTÂNEAS** (adenomas sebáceos, máculas hiperpigmentadas...), **CONVULSÕES e RETARDO MENTAL**. Exames de neuroimagem podem evidenciar nódulos subependimários calcificados. Ocorre aumento da incidência de ependimomas e astrocitomas infantis.

SÍNDROME DE STURGE-WEBER: decorrente de proliferações vasculares harmatomatosas que envolvem SNC e face, caracterizada principalmente por **MANCHAS VINHO-DO-PORTO** (marco principal da doença), geralmente unilaterais e acompanhando os segmentos do trigêmeo. Calcificações cerebais, epilepsia, afecções oculares e retardo mental são possíveis.

SÍNDROME DE TURCOT: autossômica dominante. Caracterizada por polipose adenomatosa intestinal + tumores SNC (medulobastoma principalmente).

4. NÓDULO TIREOIDIANO

Conceitos Iniciais

- Extremamente comuns (acometem 4-7% da população).
- **APENAS 10% SÃO MALIGNOS**, mas como o câncer se apresenta dessa forma, todo cuidado é pouco.
- Mais comum em **MULHERES JOVENS.**
- Muito raramente podem ser metástases de tumores de rim, cólon e mama.

Dados Iniciais na Abordagem do Nódulo Tireoidiano:

História Clínica

Crianças, sexo masculino, idade < 30 anos ou > 60 anos e exposição à radiação (principalmente) na infância são fatores associados à malignidade.

História familiar de câncer de tireoide ou evidências de tumores endócrinos, como adenoma de paratireoide e feocromocitoma (o carcinoma medular de tireoide pode fazer parte da síndrome de neoplasia endócrina múltipla).

Crescimento recente e rápido de uma massa em região cervical anterior e possíveis sinais de invasão local (dor e rouquidão) falam a favor de câncer.

Exame Físico

A presença de um linfonodo lateral de consistência endurecida, principalmente em mulheres jovens, sugere a presença de carcinoma papilífero.

Em casos de um ou mais nódulos predominantes em uma tireoide com nodularidade difusa, devemos considerar essas lesões como benignas até segunda ordem.

Exames Laboratoriais

A maioria dos pacientes com nódulo está eutireóidea, com um percentual pequeno apresentando alterações na função glandular.

A presença de hipertireoidismo nos faz suspeitar de um adenoma tóxico; esta é a única situação em que a cintilografia com ^{131}I é realizada na investigação de um nódulo tireoidiano.

USG de Tireoide*

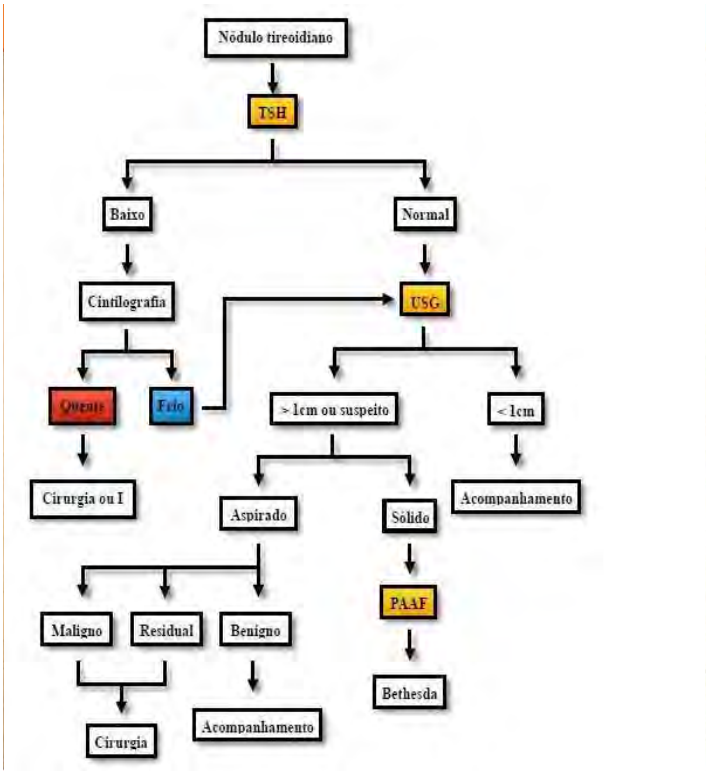
Utilizado quando se pretende definir algumas características do nódulo tireoidiano. Por exemplo, o exame deve nos dizer se o nódulo é cístico, sólido ou misto: cístico e sólido (heterogêneo).

Também nos indica se há ou não multicentricidade da tumoração e define o *status* do linfonodo cervical lateral à lesão.

(*) Devemos ter senso crítico quando julgamos a imagem fornecida pela USG, já sabendo das exceções às regras habituais. Por exemplo, embora um nódulo cístico na maioria das vezes seja uma lesão benigna (adenoma que sofreu degeneração), pode eventualmente ser maligno (risco entre 2-4%); daí a importância da punção aspirativa para análise citológica. Outro dado importante: o cisto de tireoide é uma lesão raríssima; na maioria das vezes os nódulos ditos císticos possuem também um componente sólido.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **O GRANDE EXAME DIAGNÓSTICO NESSES CASOS É A PAAF GUIADA POR USG**. Esse deve ser o primeiro procedimento em todos os indivíduos que apresentem nódulo e estejam eutireoideos, pois apresenta sensibilidade de 86% e especificidade de 91%.



- **O NÓDULO CÍSTICO É GERALMENTE BENIGNO**, mas deve ter todo o seu conteúdo aspirado. Após a aspiração, esses pacientes são revistos em 6 meses. Pacientes com cistos recorrentes podem ter que ser submetidos à cirurgia. **O nódulo sólido ou misto também deve ser submetido à PAAF**, sendo o material analisado pela citopatologia.
- **O nódulo benigno mais comum é o COLÓIDE**. O aspirado contendo material coloide e rico em macrófagos é altamente sugestivo da lesão. Nódulos benignos devem ser acompanhados com uma nova USG em 6 meses, para analisarmos possíveis mudanças de características do nódulo com o decorrer do tempo. Pode ser tentado um curso de levotiroxina para suprimir o nível de TSH e acabar com o estímulo sobre o tireotrofo. No entanto, menos de 50% dos nódulos benignos obtêm redução com este tratamento.
- A análise citológica é capaz de diagnosticar o carcinoma papilífero com grande acurácia. O carcinoma medular de tireoide e o carcinoma anaplásico também podem ser diagnosticados através da PAAF, porém exigem um patologista experiente. **NO ENTANTO, A CITOLOGIA DO ASPIRADO NÃO É CAPAZ DE DIFERENCIAR ENTRE CÂNCER FOLICULAR E ADENOMA FOLICULAR (BEM MAIS COMUM), SENDO NECESSÁRIA A ABORDAGEM CIRÚRGICA QUANDO O LAUDO NOS REVELA "PRESENÇA DE CÉLULAS FOLICULARES" OU "TUMOR FOLICULAR".**
- Quando a citopatologia nos fornece **diagnóstico indeterminado**, tanto **uma nova PAAF quanto o acompanhamento ultrassonográfico em 3 meses são condutas corretas**. Outra possibilidade do laudo é vir como suspeito de malignidade. Neste caso, deve ser indicada a cirurgia para completar a investigação.
- **Apesar da regra de que todo paciente eutireoideo deve realizar PAAF, existem exceções:**

1. Paciente do sexo masculino com > 40 anos
2. Quando existe história de exposição à radiação

- Nessas duas situações, **muitos autores recomendam como procedimento inicial a abordagem cirúrgica**. Porém, a conduta tradicional com a realização de PAAF ainda é regra segundo outros autores, dentre os quais o Harrison.

5. CÂNCER DE TIREOIDE

Tipos

→ **Bem diferenciado**

- Mulher (20-40 anos) | Mais comum (90%) | Bom prognóstico
- Representantes: papilífero e folicular

→ **Pouco diferenciado**

- Menos comum (9%) | Pior prognóstico
- Representantes: medular (CMT) e anaplásico

Estadiamento

→ Escore de AMES/AGES (usar o bom senso!)

ESCORES DE AMES/ AGES		
	BAIXO RISCO	ALTO RISCO
Idade	<40 anos	>40 anos
Sexo	Feminino	Masculino
Extensão	Tumor confinado à tireoide	Extensão extratireoidiana
Metástase	Ausência de metástase	Metástase regional ou à distância
Tamanho	<2cm	>4cm
Grau	Bem diferenciado	Pobremente diferenciado

Papilífero x Folicular

	PAPILÍFERO	FOLICULAR
Tipo	Bem diferenciado	Bem diferenciado
Caract Gerais	- Mais comum - Mulher 20-40 anos - Excelente prognóstico - Disseminação linfática - Associado à irradiação - Corpos psamomatosos	- 2º mais comum - Mulher 40-60 anos - Bom prognóstico - Dissem hematogênica - Assoc c/ carência iodo - ↑↑↑céls foliculares
Diagn	PAAF	Histopatológico! (PAAF não ≠ de adenoma)
Tto	< 1cm e s/risco: parcial > 2cm ou c/risco: total < 15a ou hist de irrad: total	< 2cm e s/risco: parcial → Se adenoma: ok → Se CA: totalizar > 2cm ou c/risco: total
Seguim	Tireoglobulina/cintilografia	Tireoglobulina/cintilografia

Manifestações Clínicas

- **PAPILÍFERO:** geralmente indivíduo eutireoideo, com uma massa de crescimento lento, não dolorosa. Linfonodo palpável é bastante sugestivo. Em casos avançados, podem surgir sintomas compressivos.
- **FOLICULAR:** geralmente aparece como nódulos tireoidianos solitários que apresentam rápido crescimento ou, eventualmente, dor por hemorragia em seu interior.

Tireoidectomia	Descrição	Vantagem	Desvantagem	Indicação
Parcial	Lobectomia + istmectomia.	Pouca lesão nervosa e hipocalcemia. Serve muito bem para lesões benignas.	Caso seja feito diagnóstico de câncer, dependendo do tipo deve ser completada.	> Forte suspeita de lesão benigna diferenciada < 1 cm.
Quase Total	Tireoidectomia parcial + tireoide remanescente no lobo contralateral contendo apenas as paratireoides.	Pouca lesão nervosa e hipocalcemia.	Recorrência da doença no tecido tireoidiano residual.	> Doença multinodular benigna. > Nódulo < 2 cm. > Hipertireoidismo.
Total	Remoção de todo o tecido tireoidiano visível.	> Uso pós-operatório de ^{131}I é mais eficaz. > Permite o seguimento pós-operatório com tireoglobulina.	Altas taxas de hipocalcemia e lesão nervosa.	> Doença multinodular extensa. > Câncer de tireoide > 2 cm. > Hipertireoidismo.

ATENÇÃO! Pelo Harrison, tumores entre 1-4cm de baixo risco podem ser submetidos a lobectomia + istmectomia na ausência de doença metastática. Se alto risco, tumor > 4cm ou metástase = tireoidectomia quase total (o Harrison não cita o termo 'total').

Seguimento

- Após tireoidectomia total, temos 2 situações distintas, de acordo com a estratificação de risco:
  - ✓ **Baixo risco:** reavaliar paciente com USG 6/6 meses
  - ✓ **Alto risco:** radioablação, dosagem de tireoglobulina

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- **Terapia supressora com levotiroxina:** faz parte do arsenal terapêutico, não só para repor hormônio tireoidiano no pós-operatório, mas principalmente para suprimir o TSH, uma vez que células tumorais são responsivas a este hormônio.
- **Cintilografia com radioiodo:** os pacientes devem interromper a levotiroxina por 3-4 semanas para realizar uma cintilo de corpo inteiro 2 dias após a administração de ^{123}I. Tireoglobulina também deve ser dosada. Se cintilo positiva (qualquer captação) ou tireoglobulina positiva (> 1-2ng/ml) a radioablação está indicada. Se a captação tireoidiana, inclusive, for superior a 15%, o paciente deve ser reoperado, pois a tireoidectomia realizada não foi total.
- **Acompanhamento pós-radioablação:** uma cintilo de corpo inteiro deve ser realizada 2-10 dias após o tratamento. Uma nova cintilo encontra-se indicada cerca de 6 meses após a primeira radioablação.
- **Tireoglobulina:** mensurada a cada 6 meses. Deve ficar negativa, dada a ausência da glândula. Se vier positiva, significa recidiva tumoral e uma nova cintilo de corpo inteiro + radioablação devem ser feitas. Detalhe: se o paciente tiver um anticorpo antitireoglobulina no soro (presente em 25% dos casos), a dosagem de tireoglobulina pode vir falsamente negativa.
- **USG:** feita a cada 6 meses. Se surgirem linfonodos suspeitos, devem ser puncionados.

Carcinoma Medular de Tireoide (CMT)

- Se desenvolvem nas células C o parafoliculares (produtoras de calcitonina) → é uma neoplasia **ENDÓCRINA!**
- Marcadores: **CALCITONINA**
- Diagnóstico: **PAAF**
- 2 apresentações distintas:

→ **ESPORÁDICO (80%)**

→ **FAMILIAR (20%)**

-- Associação com **NEM-2!**

- ✓ **NEM-2A:** CMT + feocromocitoma + hiperparatireoidismo
- ✓ **NEM-2B:** CMT + feocromocitoma + hábito marfanoide + neuromas de mucosa

- Importante associação com o **PROTO-ONCOGENTE-RET:** pesquisar em parentes de 1º grau e fazer tireoidectomia profilática se positivo
- Cursa com **DIARREIA** em 30% dos casos.
- A presença de uma massa cervical palpável associada a níveis elevados de calcitonina praticamente nos fornece o diagnóstico, que é confirmado através de PAAF.
- **Tratamento:** **tireoidectomia total + linfadenectomia**. Se doença sistêmica, podem ser usados os inibidores da tirosino-quinase, sendo as drogas de eleição o cabozantinib e o vandetanib.
- **Seguimento:** **CALCITONINA**
- Em familiares de pacientes com CMT que sejam portadores do proto-oncogene RET, tireoidectomia profilática é recomendada.

Carcinoma Anaplásico ou Indiferenciado

- Mais raro
- Incidência aumentada em áreas deficientes de iodo
- Pior prognóstico
- Mais agressivo. Geralmente já se apresenta com invasão de estruturas locais
- Idoso
- **Diagnóstico:** PAAF
- **Tratamento:** paliativo (traqueostomia + QT/RT)
- Muitos recomendam traqueostomia profilática para evitar asfixia

Obs: Perceba que o folicular é o único subtipo que não se dá o diagnóstico com PAAF!

Carcinoma de Células de Hurthle

- Variante mais agressiva e menos diferenciada do folicular.
- Aparece numa faixa etária mais avançada
- Não capta I^{131}
- É algumas vezes bilateral e múltiplo
- Metastatiza com frequência para linfonodos regionais
- Tratamento: tireoidectomia total + linfadenectomia

Para não esquecer...

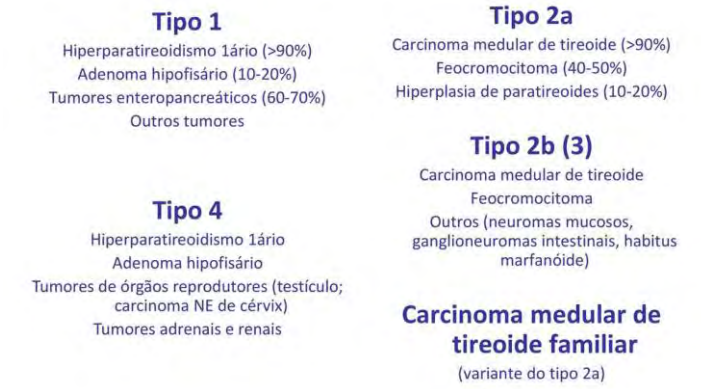


Tabela 1. Tipos de carcinoma medular da tireóide.

I. FORMA ESPORÁDICA
- Sem outras patologias associadas

II. FORMA FAMILIAR

1. Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A
   - ⇒ Carcinoma medular da tireóide
   - ⇒ Feocromocitoma
   - ⇒ Hiperparatireoidismo

2. Neoplasia endócrina múltipla tipo 2A
   - Subtipo com lesão cutânea de líquen amiloidose

3. Neoplasia endócrina múltipla tipo 2B
   - ⇒ Carcinoma medular da tireóide
   - ⇒ Feocromocitoma
   - ⇒ Fenótipo anormal
     - a) neuromas de mucosa
     - b) anormalidade esquelética
   - ⇒ Hiperparatireoidismo: muito raro

4. Carcinoma medular da tireóide familiar isolado
   - Sem outras patologias associadas

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

6. CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

"Os tumores malignos surgidos na mucosa da cavidade oral e vias aéreas superiores recebem genericamente o nome de "CA de cabeça e pescoço", correspondendo geralmente a carcinomas ESCAMOSOS. Podem se originar nos SEIOS PARANASAIS, CAVIDADE ORAL, NASOFARINGE, OROFARINGE, HIPOFARINGE e LARINGE."

Conceitos Básicos

- **ALTAMENTE ASSOCIADOS A ETILISMO E TABAGISMO**. Outros fatores de risco são infecção pelo HPV e infecção pelo EBV. São fatores de risco potenciais: **dieta pobre em fruta e vegetais, uso de maconha e exposições ocupacionais (níquel, fibras têxteis e carpintaria).**
- **MAIS DE UM FOCO TUMORAL PODE SE DESENVOLVER DE FORMA SIMULTÂNEA**, e os pacientes tratados correm maior risco de morrer devido a outra neoplasia maligna no que pela recidiva da doença primária.
- Possuem **RISCO AUMENTADO DE CA DE ESÔFAGO E PULMÃO**.
- Geralmente carcinomas **EPIDERMOIDES**
- Principais sítios são **CAVIDADE ORAL E LARINGE**
- **Sítios mais comuns de metástase:** pulmões, ossos e fígado

Quadro Clínico

- Os sintomas dependem da topografia

Cavidade oral: **ÚLCERAS QUE NÃO CICATRIZAM**

Base da língua: **REDUÇÃO NA MOBILIDADE DA LÍNGUA** e **ALTERAÇÕES DA FALA**

Oro/hipofaringe: **DOR DE GARGANTA** e **OTALGIA**

Nasofaringe: obstrução da tuba auditiva (**OTITE MÉDIA**) e **ALTERAÇÕES DE PARES CRANIANOS**

Laringe: **ROUQUIDÃO, OBSTRUÇÃO RESPIRATÓRIA**

Muitas vezes se apresenta com **LINFADENOPATIA CERVICAL**

Estadiamento

- TC ou RNM de cabeça/pescoço
- Exame otorrinolaringológico completo (busca de tumores sincrônicos → **LARINGOSCOPIA** é obrigatória!)
- Em caso de linfonodos cervicais acometidos: complementar com imagem de tórax com ou sem cintilografia

Tratamento

- Depende do sítio primário:

Doença localizada: geralmente cirurgia exclusiva é curativa. Em estruturas que não se deseje ressecar (ex: CA de laringe - cordas vocais), preferir a radioterapia.

Doença avançada: tratamento combinado (RT, QT, cirurgia).

Doença metastática: QT paliativa + suporte (ex: TQT)

Cetuximabe: anticorpo anti-EGFR que pode ser usado nesses pacientes

7. CÂNCER DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Histologia

- São classificados a parte dos tumores de cabeça e pescoço, pois **SUA HISTOLOGIA É DIFERENTE (NÃO ESCAMOSA)**
- Acometem principalmente a **PARÓTIDA**, mas a maioria dos tumores dessa glândula é benigna.
- Metade dos tumores das glândulas submandibulares e sublinguais e a maioria dos tumores salivares menores são malignos.
- **Benigno mais comum**: **ADENOMA PLEOMÓRFICO** (pode malignizar).
- **Malignos mais comuns**: **CARCINOMA MUCOEPIDERMOIDE** e **CARCINOMA ADENOIDE CÍSTICO** (pior prognóstico).
- **Fatores de risco:** **radiação, infecções virais (EBV, HIV, HPV).**

Clínica

- **Geralmente oligossintomáticos**
- **NÓDULOS OU MASSAS INDOLORES**, **paralisia facial** (indica presença de tumor parotídeo maligno), **linfadenopatia cervical**
- **CA adenoide cístico:** **mais associado a metástases à distância** (sítio mais comum: pulmão), que podem ser tardias (10-20 anos após o tumor primário)

Diagnóstico/Estadiamento

- TC, RM ou US seguidas por PAAF ou core biópsia
- O TNM é o sistema de escolha

Tratamento

- Sempre **CIRÚRGICO!**
- Abordagem dos linfonodos cervicais se clinicamente positivos ou em casos selecionados (tumores T3/T4, de alto grau ou associados ao acometimento do nervo facial)
- RT adjuvante nos casos de margens positivas, tumores a partir T2, de alto grau e em todos os casos de carcinoma adenoide cístico.

8. CÂNCER DE PULMÃO

Nódulo Pulmonar Solitário

Tamanho da lesão pulmonar:

- ≤ 6cm: nódulo (antigamente era 3cm)
- > 6cm: massa

Benigno ou maligno:

→ **Benigno**

- Pensar em cicatriz de tuberculose
- Conduta: RX, TC ou PET a cada 3-6 meses por 2 anos

→ **Maligno**

- Pensar em CA de pulmão (é o câncer que mais mata)
- Tabagismo, ≥ 35 anos, nódulo > 2cm (ou > 8mm segundo algumas referências mais recentes), crescimento em 2 anos, padrão de calcificação e formato do nódulo sugestivos, sintomas torácicos, adenopatia, atelectasia ou pneumonite associada, PET-scan positivo
- Conduta: ressecção ou lobectomia

Padrões de calcificação e formato do nódulo:

A: CENTRAL
B: CONCÊNTRICO
C: DIFUSO
D: PIPOCA
E: SALPICADO
F: EXCÊNTRICO

Entendendo...

→ Os padrões salpicado e excêntrico falam a favor de lesão MALIGNA!

→ A calcificação em pipoca do tipo HAMARTOMA fala a favor de lesão BENIGNA e possui DENSIDADE DE GORDURA na TC. É o tumor benigno de pulmão mais comum.

Carcinoma Broncogênico

"Pega brônquio, bronquíolos e alvéolos"

Conceitos

- Principal causa de morte por câncer no Brasil e no mundo.
- 4º tumor mais comum no Brasil (atrás de próstata, mama e colorreto)
- Mulheres fumantes têm maior risco que homens fumantes
- Infecção pelo HIV também é fator de risco
- Oncogenes relacionados: K-ras, myc, HER2/neu e Bcl-2 | mutação do EGFR é encontrada em 15-30% dos portadores de adenocarcinoma.

Tipos

→ **Não pequenas células:**

- **ADENOCARCINOMA:** mais comum, não fumantes (principal tipo em pacientes + atípicos), PERIFÉRICO (maior relação com derrame pleural)
- **EPIDERMOIDE:** 2º mais comum, tabagista/idoso (paciente típico), CENTRAL, mais relacionado com cavitação.
- **GRANDES CÉLULAS:** PERIFÉRICO (cai pouco em prova)

→ **Pequenas células:**

- **OAT CELL:** menos comum, mais agressivo, CENTRAL

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Rastreamento

- Recentemente, a USPSTF passou a recomentar o rastreio **ANUAL** com **TC DE BAIXA DOSE** em pacientes de **55-80 ANOS TABAGISTAS** ou que tenham **CESSADO NOS ÚLTIMOS 15 ANOS**, que possuam **HISTÓRICO DE CARGA TABÁGICA DE PELO MENOS 30 MAÇOS/ANO.**
- O rastreamento fica interrompido se passados 15 anos ou se houver problema de saúde que limite a expectativa de vida do paciente.
- Algumas entidades, como a American Cancer Society (citada pelo Harrison), indicam o screening em faixa etária menor: dos 55-74 anos.

Clínica

→ **TOSSE (!), HEMOPTISE, DISPNEIA, DOR TORÁCICA**

- ✓ Tumores mais centrais cursam mais com tosse, hemoptise e sibilos; tumores periféricos também cursam com tosse e apresentam mais dor torácica.

→ **Focos mais comuns de disseminação regional e sinais/sintomas associados:** esôfago (disfagia), nervo laríngeo recorrente (rouquidão), nervo frênico (dispneia e soluços), pleura e pericárdio (derrames), coração (arritmias, IC, tamponamento) e linfangite (dispneia e hipóxia).

→ **Metástases a distância: OSSO** (vértebras, costelas e pelve), **FÍGADO, ADRENAL, SNC, MO** (não há consenso sobre o sítio mais comum).

→ **Síndromes compressivas:**

- **SÍNDROME DE PANCOAST** (associado ao epidermoide)
  -- **Dor torácica** (invasão do gradil costal/nervos intercostais) +
  -- **Compressão do plexo braquial** (parestesia em raízes ulnares) +
  -- **Síndrome de Horner** (compressão do tronco simpático cervical → prevalece o parassimpático = miose, ptose, anidrose ipsilateral, enoftalmia)
- **SÍNDROME DA VEIA CAVA SUPERIOR** (associado ao OAT cell)
  -- **Varizes** (tórax) +
  -- **Edema de face** +
  -- **Turgência jugular**

→ **Síndromes paraneoplásicas**

- **OAT-cell:** síndrome miastênica de Eaton-Lambert, SIADH, Cushing, encefalopatia límbica, degeneração cerebelar subaguda, etc.

"É uma doença autoimune que ataca a placa motora. O paciente sente fraqueza."

- **Adenocarcinoma:** osteoartropatia hipertrófica pulmonar
- **Epidermoide:** hipercalcemia (PTH-like)
- **Outras:** baqueteamento digital (30%), trombofilia, tromboflebite migratória (síndrome de Trosseau) e endocardite trombótica não bacteriana (marântica), dermatomiosite, acantose, hiperceratose, síndrome nefrótica.

(*) Causas de Baqueteamento Digital

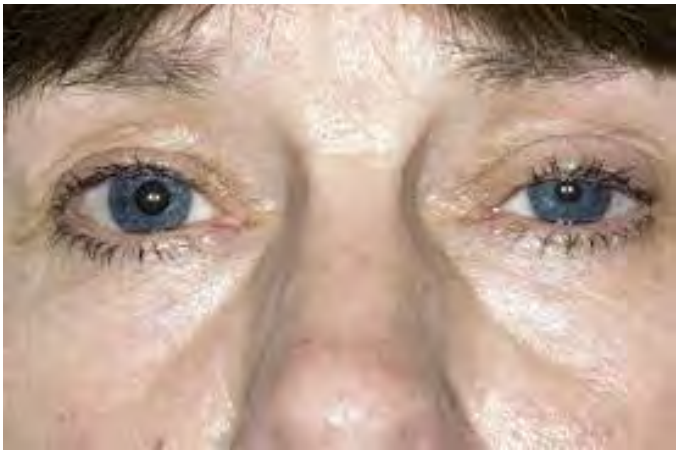
- **Doenças intratorácicas e pulmonares:** câncer broncogênico, outros CA intratorácicos (metástase, mesotelioma, tumor de mediastino), supurações crônicas (empiema pleural, abscesso pulmonar), bronquiectasias, fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática, sarcoidose).
- **Doenças TGI:** cirrose hepática, CA de esôfago/fígado/intestino, DII.
- **Outros:** hipertireoidismo

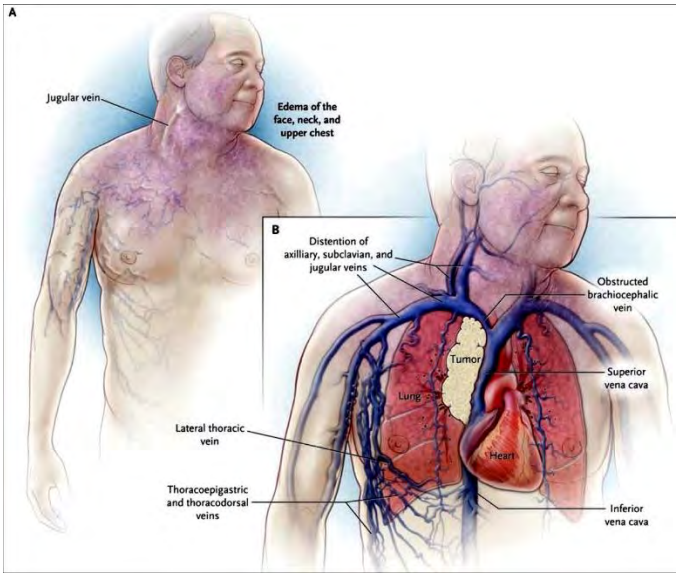
Diagnóstico

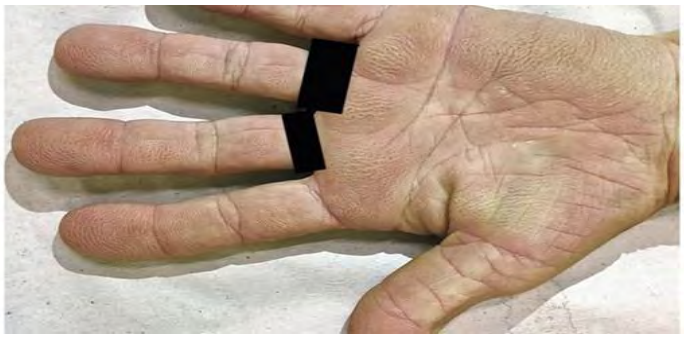
→ **HISTOPATOLÓGICO (BIÓPSIA)**

- **Tumor central: ESCARRO, BRONCOSCOPIA, USG ENDOSCÓPICA** (OAT cell e epidermoide)
- **Tumor periférico: TORACOTOMIA, VIDEOTORACOSCOPIA, PERCUTÂNEA** (adenocarcinoma)

"Embora escovado brônquico, lavado brônquico, LBA e biópsia por agulha fina possam ser realizadas no paciente submetido a broncoscopia, a sensibilidade da core biópsia é maior, devendo esta ser realizada sempre que possível. A citologia do escarro é um exame de baixa sensibilidade (< 70%), porém pode ser realizada, particularmente nos pacientes com tumores centrais. A videotoracoscopia e a toracotomia restam como opções finais para os pacientes sem diagnóstico pelos métodos menos invasivos. "







Quanto mais central,* *mais chance de comprimir a cava superior

Quanto mais periférico,* *mais chance de derrame pleural

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Estadiamento

- Principais exames são TC de tórax, abdome e pelve + RNM de crânio; atualmente é preconizado o PET, ou preferencialmente PET-TC, caso disponível (excelente exame, mas ruim para SNC e para diferenciar granulomas tuberculosos de nódulos malignos).
- **Cintilografia óssea:** só em caso de suspeita de metástase;
- **No OAT cell:** aspirado + biópsia de MO, se alteração no hemograma
- **No não pequenas células:** avaliação do mediastino quando indicado (se paciente tiver doença potencialmente ressecável, particularmente nos casos de linfonodo suspeito aos exames de imagem, tumores grandes, ocupando terço inferior do pulmão ou tumores estágio III) com mediastinoscopia transcervical ou mediastinotomia.

→ **Pequenas células**

- **Limitado:** um hemitórax (um pulmão e seus respectivos linfonodos)
- **Extenso:** espalhado

→ **Não pequenas células**

T1: lesão ≤ 3cm (nódulo pulmonar solitário)
A: ≤ 1cm | **B:** ≤ 2cm | **C:** ≤ 3cm

T2: lesão de 3-5cm ou brônquio-fonte e não acomete carina
A: 3-4cm | **B:** 4-5cm

T3: lesão 5-7cm ou que acomete pleura, pericárdio, parede torácica ou nervo frênico ou nódulo satélite ipsilateral

T4: > 7cm ou atingiu estruturas adjacentes (coração, traqueia, esôfago...) ou nódulo satélite ipsilateral em lobo diferente

N1: LN hilares no mesmo lado da lesão
N2: LN mediastinais no mesmo lado da lesão
N3: LN contralaterais ou supraclaviculares

M1a: derrame pleural/pericárdico ou nódulo contralateral
M1b: metástase em órgão único
M1c: metástase em mais de um órgão

Estágios			
IA	T1	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1 ou T2 T3	N1 N0	M0 M0
IIIA	T1 ou T2 T3 T4	N2 N1 N0 ou N1	M0 M0 M0
IIIB	T1 ou T2 T3 ou T4	N3 N2	M0 M0
IIIC	T3 ou T4	N3	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a ou M1b
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1c

(*) Para que um tumor seja classificado como M1a por derrame pleural, este deve ser comprovadamente neoplásico (citologia do líquido ou biópsia pleural). Cuidado com isso! Nada impede que um portador de câncer de pulmão tenha também um derrame parapneumônico ou mesmo uma tuberculose pleural, por exemplo.

Tratamento:

→ **Pequenas células** (OAT cell)

- Limitado: QT + RT (cura 15-25%)
- Extenso: QT paliativa
- Irradiação craniana profilática é recomendada para os pacientes com doença limitada e resposta completa à terapia inicial, devido ao alto risco de recidiva tumoral no SNC.

→ **Não pequenas células**

"Sempre cirurgia + QT, se possível"

- **Câncer oculto (TX):** inclui geralmente pacientes com achado de malignidade à citologia de escarro ou LBA, porém exames de imagem torácica inalterados. Nesses casos devemos considerar a lesão como localizada. Na verdade, a realização de uma broncofibroscopia meticulosa é capaz de encontrar o tumor em mais de 90% dos casos. A proposta é a ressecção cirúrgica mais conservadora possível. A sobrevida em 5 anos é de 60%, sendo o maior risco o de novo tumor primário (5%/ano).
- **Estágio IA (T1N0M0 = nódulo pulmonar solitário):** cirurgia isolada ou seguida de QT adjuvante no IB.
- **Estágio IB/II:** cirurgia + QT adjuvante

OBS: radioterapia (intenção curativa) em pacientes que se recusem ou não estejam aptos para a cirurgia para os estágios acima (II e II). Não se faz RT adjuvante nesses casos.

- **Estágio IIIA (T alto e N baixo):** tentar cirurgia + QT neoadjuvante ou adjuvante, caso o tumor primário seja ressecável. QT + RT nos pacientes não operados; N alto: tratar com QT + RT e avaliar cirurgia de acordo com a resposta (ainda controverso).
- **Estágio IIIB:** QT + RT
- **Estágio IV:** QT paliativa; RT só em casos selecionados (obstrução brônquica, SVCS, etc); terapia-algo de acordo com status do EGFR, ALK e PD-L1.

(*) Cuidado com o T4 que tem ≥ 2 lesões no mesmo pulmão sem atingir estruturas adjacentes! Nesse caso o tumor é ressecável!

ATENÇÃO! Avaliar capacidade funcional antes da cirurgia

- ✓ Pneumectomia: requer VEF1 > 2L e DLCO > 60%
- ✓ Lobectomia: requer VEF1 1,5L e DLCO > 50%

RESUMINDO...

1. A pergunta que você deve ter sempre em mente é: o tumor é ressecável ou não? Para definir esta resposta, o primeiro passo é definir o estágio da doença.
2. O estágio divisor de águas é IIIA. Beneficiam-se da ressecção cirúrgica os pacientes com estágio I, II e IIIA com envolvimento N0 ou N1. Não há benefício da ressecção cirúrgica num tumor T4N2 ou N3 ou M1, isto é, se ele for estágio IIIB ou IV! Formas de IIIA com importante envolvimento dos linfonodos (N2) a princípio também não se beneficiam.
3. Um que sempre confunde é o tumor de Pancoast que, apesar de parecer muito invasivo, pode ser operado, geralmente, após quimio e radioterapia.
4. Existem alguns critérios de irressecabilidade, que nada mais são do que generalizações a partir do estadiamento que vimos há pouco. No entanto, podem ser ordenados numa lista que torna mais prática a avaliação da possibilidade de cirurgia. Veja quais são eles:
   - Paralisia do nervo laríngeo recorrente;
   - Síndrome da veia cava superior;
   - Envolvimento do tronco da artéria pulmonar;
   - Envolvimento de linfonodos contralaterais ou supraclaviculares;
   - Derrame pleural e pericárdico maligno;
   - Paralisia do nervo frênico;
   - Neoplasia em ambos os pulmões;
   - Metástases à distância;
   - Envolvimento da traqueia, coração e grandes vasos;
   - Reserva pulmonar inadequada.

Acompanhamento

- Não pequenas células: TC de tórax a cada 6 meses nos 3 primeiros anos (depois anual). Outros exames apenas em caso de suspeita de metástases.

UM ALGO A MAIS...

CARCINOMA BRONQUÍOLO-ALVEOLAR:

"Existe uma variante do adenocarcinoma que cai em prova... É o carcinoma bronquíolo-alveolar. Dois conceitos costumam aparecer em prova:"

(1) É UMA VARIANTE DO ADENOCARCINOMA.

(2) Pode se manifestar de forma atípica em exames de imagem: pode aparecer com **INFILTRADO ALVEOLAR DIFUSO**, em vez de nódulos ou massas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

9. MESOTELIOMA PLEURAL

Introdução

- Tumor primário do mesotélio - células mesoteliais que revestem as cavidades pleurais, peritônio e pericárdio (sítio mais comum é a pleura)
- Associação clássica: exposição ao **ASBESTO.** Outro fator importante: exposição a radiação ionizante. Não parece haver relação com o tabagismo!
- **Atenção:** **a asbestose também aumenta o risco de carcinoma broncogênico. Inclusive, o CA de pulmão é mais comum que o mesotelioma nos indivíduos expostos ao asbesto**.
- **Começa com nódulos pleurais**, aumentando e se fundindo, formando uma **"couraça" que encarcera o parênquima pulmonar**. Depois, instala-se **hipoxemia por shunt no pulmão acometido**, que é **refratária à oxigenoterapia (causa mortis da maioria dos pacientes).**

Clínica

- **DOR TORÁCICA NÃO PLEURÍTICA** (principal), **DISPNEIA, TOSSE SECA**
- **Diversas estruturas intratorácicas podem ser invadidas**: esôfago (disfagia), nervo laringeo recorrente (rouquidão), nervo frênico (dispneia e soluços), medula (síndrome de compressão medular), pericardio/coração (arritmias, IC), cadeia simpática cervicotorácica (Horner), plexo braquial (Pancoast) e veia cava superior (SVCS)
- **Derrame pleural unilateral de grande monta** (!!), **massas e espessamento pleural**. Infelizmente, quando aparecem as primeiras manifestações, a doença já está avançada, com sobrevida média de 6-8 meses, a qual não muda muito com o tratamento.
- **Causa pouco desvio do mediastino**, diferente do que ocorre na maioria dos derrames pleurais

Diagnóstico/Estadiamento

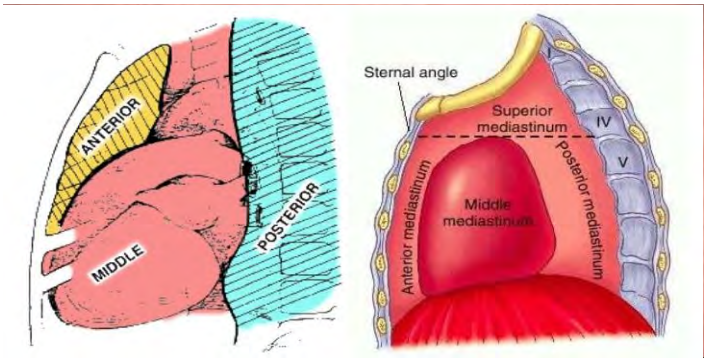
- **BIÓPSIA PLEURAL ABERTA** guiada por toracotomia ou videotoracoscopia é o método de escolha (biópsia fechada e toracocentese têm baixa sensibilidade)
- RNM é o melhor método para avaliar extensão e ressecabilidade
- Os sítios mais comuns de disseminação local são a parede torácica (destruição de costelas, levando a retrações), pericárdio (aumento da área cardíaca) e diafragma. A partir do diafragma pode ganhar o peritônio e a cavidade abdominal.

Prognóstico

- Geralmente o prognóstico é **RUIM** (sobrevida não costuma passar de 1 ano)
- **Fatores de mau prognóstico (estudos CALGB e EORTC):** envolvimento pleural (em detrimento de pericardio/peritônio), LDH > 500, performance-status ruim, dor torácica, plaquetas > 400k, histologia não epitelioide (ex: sarcomatoide) e idade > 75 anos, sexo masculino, leucocitose

Tratamento

- Doença ressecável limitada a um hemitórax pode ser abordada com cirurgia (pneumectomia extrapleural) seguida por QT/RT
- Doença irressecável (maioria dos casos): pleurodese ou pleurectomia por vídeo (poupando o paciente de múltiplas toracocenteses de alívio), enquanto RT/QT paliativas apresentam eficácia limitada



10. TUMORES DO MEDIASTINO

Introdução

- Incidem geralmente em pacientes entre 30-50 anos, **SENDO A MAIORIA DELES POTENCIALMENTE CURÁVEL**
- O mediastino corresponde ao **espaço anatômico compreendido entre os pulmões e o interior da caixa torácica**.

Anterossuperior: timo, linfonodos, gordura, porção extrapericárdica da aorta e seus ramos

Médio: coração, maioria dos grandes vasos, traqueia, brônquios, linfonodos

Posterior: esôfago, aorta descendente, veias ázigos e hemiázigos, ducto torácico, nervo vago, cadeias simpáticas e linfonodos

Quadro Clínico/Patologia

- **OS SINTOMAS VARIAM DE ACORDO COM A LOCALIZAÇÃO**: os de mediastino anterior e médio podem comprimir o coração, grandes vasos e vias aéreas, enquanto os posteriores comprimem o esôfago ou mesmo a medula espinhal. A síndrome da veia cava superior é um exemplo clássico de complicação dos tumores de mediastino. **DOR TORÁCICA, FEBRE, TOSSE E DISPNEIA** também são encontrados com frequência. Contudo, **ATÉ 40% DOS PACIENTES SÃO ASSINTOMÁTICOS**, sendo "achados" de exames de imagem realizados por outros motivos.
- Quanto ao tipo histológico, tanto em adultos quanto em crianças, **OS TUMORES MAIS COMUNS SÃO OS NEUROGÊNICOS**, que predominam no mediastino posterior.
- **A MAIORIA DOS TUMORES DE MEDIASTINO EM ADULTOS TEM LOCALIZAÇÃO ANTEROSSUPERIOR** (54%). Já em crianças, predominam os tumores de mediastino posterior.
- **A MAIORIA É BENIGNA** (58%)
- **OS TUMORES DE MEDIASTINO ANTEROSSUPERIOR SÃO MALIGNOS NA MAIORIA DOS CASOS (59%).** Nos tumores de mediastino médio e posterior, o risco de malignidade é bem menor (29 e 16%, respectivamente)
- A incidência de tumores malignos no mediastino NÃO é proporcional à idade. Ela aumenta até a 2ª-4ª década e a partir daí diminui, refletindo a idade média dos pacientes com linfomas e neoplasias de células germinativas (adolescentes e adultos jovens).

MEDIASTINO ANTEROSSUPERIOR

- Cerca de 95% dos tumores aí contidos são representados pelos famosos **4T:** tumores de células germinativas (mais comum é o **TERATOMA**); **TIMOMAS** e cistos tímicos; **TIREOIDE** (bócio mergulhante); e **TERRÍVEL LINFOMA.**

MEDIASTINO MÉDIO

- A maioria das massas aí contidas são cistos, broncogênicos, pericárdicos ou resultantes de falhas no desenvolvimento embriológico do intestino anterior. O diagnóstico inclui ANEURISMA DA AORTA E LINFOMAS

MEDIASTINO POSTERIOR

- Destacam-se os **TUMORES NEUROGÊNICOS**, dos quais 70% são benignos; cistos, tumores mesenquimais e linfomas também podem ocorrer.
- Considerando todo o mediastino, os mais comuns são os tumores neurogênicos, que podem se originar nos gânglios simpáticos (gangliomas, ganglioneuroblastomas, neuroblastomas), nervos intercostais (neurofibromas, neurilemomas, neurossarcomas) e células paraganglionares (paragangliomas).

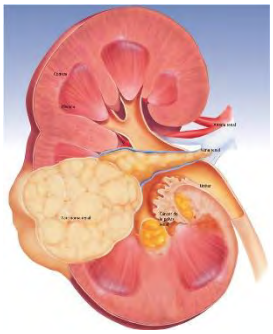
Tratamento

- A grande maioria deve ser tratada através de **CIRURGIA** (a grande exceção são os linfomas). O tratamento específico não é foco de prova.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIS

Epidemiologia



- O paciente típico é um **HOMEM NEGRO DE 50-70 ANOS**
- O principal fator de risco é o **TABAGISMO**
- Outros fatores de risco: obesidade, HAS, uso de diuréticos, abuso de paracetamol ou AAS/AINE, doença renal preexistente (rim em ferradura, doença renal policística, DRC decorrente de hemodiálise), exposição a solventes, asbesto, cádmio, infecção pelo HCV.
- As principais síndromes genéticas associadas são: **VON HIPPEL-LINDAU E ESCLEROSE TUBEROSA**

(*) **Doença de Von Hippel-Lindau:** também conhecida como "angiomatose cerebelorretiniana familiar", uma condição autossômica dominante que cursa com **HEMANGIOBLASTOMAS RETINIANOS, CEREBELARES E ESPINHAIS**, que podem se associar a **HIPERNEFROMA, FEOCROMOCITOMA E CISTOS BENIGNOS EM DIVERSOS ÓRGÃOS** (rins, fígado, pâncreas, epidídimo). Tanto os hemangioblastomas quanto os hipernefromas podem produzir EPO, causando **POLICITEMIA VERA**. Uma característica marcante é a presença de câncer renal frequentemente multifocal, com alto risco de recidiva.

(*) **Esclerose tuberosa:** caracterizada pela tríade de **LESÕES CUTÂNEAS** (adenomas sebáceos, máculas hiperpigmentadas...), **CONVULSÕES** e **RETARDO MENTAL**. Exames de neuroimagem podem acusar a presença de **NÓDULOS SUBEPENDIMÁRIOS CALCIFICADOS**. Ocorre **AUMENTO DA INCIDÊNCIA DE EPENDIOMAS E ASTROCITOMAS INFANTIS**, além de **TUMORES DE CÉLULAS RENAIS E TECIDOS MOLES.**

Patologia

- O **CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS É O SUBTIPO MAIS COMUM E ENCERRA MAU PROGNÓSTICO.** Existem outros subtipos: papilífero (prognóstico intermediário), cromofóbico (melhor prognóstico), ducto coletor (raro e agressivo).

Quadro Clínico

- **A MAIORIA DOS PACIENTES É ASSINTOMÁTICA** (diagnosticada em exames de imagem solicitados por outra razão)
- A tríade clássica **HEMATÚRIA + MASSA PALPÁVEL + DOR NO FLANCO** é encontrada em só 10% dos casos
- É um **tumor rico em síndromes paraneoplásicas**: **HIPERCALCEMIA, HAS** (renovascular ou produção tumoral de renina), **ANEMIA, ERITROCITOSE, SÍNDROME DE STAUFFER** (alteração da função hepática sem metástase). ISSO CAI MUITO EM PROVA!
- Outra complicação que pode ocorrer em 10% dos pacientes é o desenvolvimento de **VARICOCELE ESCROTAL**, principalmente à esquerda, relacionada a um trombo mural.
- Manifestações possíveis: **VHS AUMENTADA** (55%), **febre** (20%), **hipertensão** (20%), eritrocitose ou anemia, neuromiopatia, amiloidose.

Diagnóstico

- Qualquer massa renal sólida deve ser considerada altamente suspeita de câncer
- Em 30% dos casos já há metástases ao diagnóstico (**PULMÃO** é o principal sítio)
- O paciente com lesão suspeita pode ir direto à cirurgia.

Estadiamento

- Os principais exames são **RX de tórax** (+ TC de tórax se imagem suspeita), **TC de abdome e pelve**
- O melhor exame para avaliar a extensão do tumor para a veia cava é a **RM** (para planejamento cirúrgico). **MESMO A INVASÃO DE GRANDES VASOS É RESSECÁVEL!**

Tratamento

- **Doença localizada (até T3N1M0): nefrectomia radical** (considerar parcial em tumores pequenos, nefropatas, portadores de rim único)
- **Doença avançada: nefrectomia citorredutora** (aumenta sobrevida) + **imunoterapia** (IL-1 ou IFN-alfa). Outras opções são as novas "drogas-alvo", com destaque para sorafenibe e sunitinibe. **O CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS NÃO É QUIMIOSSENSÍVEL!**

Prognóstico

- Comportamento imprevisível, com relatos até de regressão espontânea. A sobrevida varia de 90% (estágio I) a 5% (estágio IV).

2. CISTOS RENAIS

- Podem ser esporádicos ou se associarem a alguma doença renal policística (nesse último caso, com risco de evolução para insuficiência renal). Ocasionalmente são confundidos com cânceres renais.

CISTOS SIMPLES

- **ASSINTOMÁTICOS** e geralmente **descobertos de maneira acidental.**
- Presentes em até 50% da população idosa.
- Podem infectar e causar hematúria (principalmente em casos de trauma) + dor no flanco. Em raros casos podem causar hipertensão renovascular por compressão vascular.
- O diagnóstico é dado pelo preenchimento de 3 critérios ao US simples de abdome:
  - ✓ **LESÃO ARREDONADA DE PAREDES LISAS E LIMITES BEM DEFINIDOS**
  - ✓ **CONTEÚDO ANECOICO**
  - ✓ **REFORÇO ACÚSTICO POSTERIOR INTENSO**
- Caso o cisto em questão não preencha esses critérios, é provável estarmos diante de um **CISTO COMPLEXO**, estando indicada a **TOMOGRAFIA** para avaliação complementar (vide classificação de Bosniak). O objetivo dessa classificação é categorizar o tratamento em cirúrgico (probabilidade de malignidade) ou não cirúrgico (benignos).
- Deve ser feito acompanhamento com exames de imagem.
- No caso de abscesso, é recomendada drenagem percutânea associada à antibioticoterapia.

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA DOMINANTE

- Diagnosticada geralmente na **FASE ADULTA**, é causada pela mutação dos genes PKD-1 e PKD-2, associados à gênese de cistos, principalmente renais e hepáticos.
- Quadro clínico geralmente **somente a partir dos 40 anos**, geralmente com **HEMATÚRIA + DESCONFORTO ABDOMINAL**. Pode ser causa de **INSUFICIÊNCIA RENAL LENTAMENTE PROGRESSIVA**. Outras manifestações associadas incluem: **HAS renovascular, nefrolitíase, pielonefrite, obstrução ureteral e ITU.** Podem complicar com infecção.
- Dentre outras manifestações, merecem destaque: **ANEURISMAS SACULARES INTRACRANIANOS** (predispondo o paciente a HSA) e as **DOENÇAS OROVALVARES** (em particular o **PROLAPSO MITRAL** e a **INSUFICIÊNCIA AÓRTICA**). É discutível a sua associação com câncer renal.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

- Para que não seja confundida com cistos renais esporádicos, o seu diagnóstico segue os seguintes critérios:
  - ✓ **Idade < 30 anos:** ≥ 2 cistos no total
  - ✓ **30-60 anos:** ≥ 2 cistos em cada rim (pelo Harrison: antes dos 60 anos, ≥ 2 cistos num rim e um cisto no outro)
  - ✓ **Idade ≥ 60 anos:** ≥ 4 cistos em cada rim

- **O TRATAMENTO É CLÍNICO** e muitos pacientes acabam evoluindo para doença renal crônica terminal. O controle da dor refratária pode ser feito com aspiração percutânea do cisto, escleroterapia com álcool ou, em último caso, drenagem cirúrgica.

DOENÇA RENAL POLICÍSTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA (DRPAR)

- Causada pela mutação no gene PKHD-1. Está associada ao desenvolvimento de múltiplos cistos RENAIS e HEPÁTICOS já na **INFÂNCIA**, quando costuma ser diagnosticada.
- Em até metade dos portadores já há óbito neonatal por oligodramnia e hipoplasia pulmonar. Nos que sobrevivem, os rins são muito aumentados (podem ser palpados) e a evolução para DRC é regra. Aos que chegam na fase adulta, as complicações hepáticas (hipertensão porta) se tornam mais evidentes.
- O tratamento também é clínico, sendo TSR necessária em 1/3 dos casos.

RIM MULTICÍSTICO DISPLÁSICO

- Também se manifesta na **INFÂNCIA**, sendo a causa mais comum de massa abdominal em recém-nascidos e lactentes. É bem mais frequente que a DRPAR.

DOENÇA RENAL CÍSTICA ADQUIRIDA

- Ocorre principalmente em pacientes submetidos à **TERAPIA DIALÍTICA POR LONGOS PERÍODOS** (geralmente > 10 anos), por causa ainda desconhecida.
- Para seu diagnóstico, os cistos devem ser **BILATERAIS** e um número de **NO MÍNINO QUATRO.**
- Esses pacientes devem ser acompanhados com exames de imagem periódicos, pelo **RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER RENAL.**

DOENÇAS CÍSTICAS MEDULARES

- O rim esponjoso medular é um distúrbio caracterizado pela dilatação da porção terminal dos túbulos coletores, geralmente contendo **CÁLCULOS DE OXALATO DE CÁLCIO NO SEU INTERIOR**. Outra complicação comum é a hematúria.
- O diagnóstico é dado pela urografia excretora, com **ASPECTO DE "BUQUÊ DE FLORES" OU "PINCEL"**
- O tratamento é a prevenção da nefrolitíase.
- A **NEFRONOFTISE** é na verdade o nome comum de um grupo de anomalias renais hereditárias, que têm em comum a ocorrência de uma **nefropatia tubulointersticial crônica associada a rins pequenos e múltiplos cistos medulares**. Pode ter herança autossômica dominante ou recessiva.
- Algumas pistas para o diagnóstico são os **DISTÚRBIOS DE CONCENTRAÇÃO E ACIDIFICAÇÃO URINÁRIA**, devido à NIC associada. Os cistos são muito pequenos e, por isso, nem sempre vistos à US. O tratamento é de suporte.

CLASSIFICAÇÃO DE BOSNIAK

	Características	Abordagem
Bosniak I	Paredes finas, sem septações ou calcificações, conteúdo homogêneo com densidade de água.	Benigno.
Bosniak II	Paredes finas, podendo apresentar poucas e finas septações não realçadas ou pequenas calcificações nas paredes ou septos.	Benigno.
Bosniak IIF	Número maior de septações finas. Realce e espessamento mínimos das paredes ou septos. Pode apresentar calcificações que podem ser nodulares e espessas.	Acompanhar por até 5 anos. Alguns são malignos.
Bosniak III	Paredes espessadas e irregulares, ou septos realçados.	Cirurgia. 50% são malignos.
Bosniak IV	Conteúdo claramente maligno com realce dos componentes de tecido mole.	Cirurgia. Maioria é maligno.

3. CÂNCER DE BEXIGA

Epidemiologia

- Paciente típico: **HOMEM IDOSO**
- Fatores de risco: **TABAGISMO**, exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, alguns corantes, fenacetina e ciclofosfamida.
- Também pode ser considerado um "câncer ocupacional": arilaminas (indústria de corantes), hidrocarbonetos (petroquímica)
- Relacionado ao helminto Schistossoma haematobium (endêmico no Egito)
- Ciclofosfamida (cistite hemorrágica, inflamatória, risco aumentado de CA de bexiga
- Proteção: suplemento de vitamina A.

Patologia

- O **CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONAIS** é o subtipo mais comum (95%)

Quadro Clínico e Diagnóstico:

- Mais comum: **HEMATÚRIA** + SINTOMAS IRRITATIVOS (fases avançadas)
Obs: hematúria microscópica fala mais a favor de CA de próstata.
- Toda hematúria em pacientes com mais de 40 anos = citologia urinária, **CISTOSCOPIA** (+ bx) e uro-TC para investigação de câncer urotelial.

Qual é a importância de fazer citologia urinária se necessariamente o paciente vai ter que fazer uma cistoscopia depois?

- Trata-se de um exame de **ALTA ESPECIFICIDADE (98%) e BAIXA SENSIBILIDADE (34%).** Dessa forma, um exame negativo realmente não exclui o diagnóstico - por esta razão, o paciente deve ser sempre submetido à cistoscopia.
- Sua importância é maior nos pacientes que apresentam cistoscopia normal. Nesses casos, como a chance de existir um tumor de urotélio é muito alta (devido a especificidade do exame), devemos investigar tumores uroteliais altos (ureter, pelve), da uretra proximal e tumores in situ da bexiga, que frequentemente cursam sem lesões visíveis à cistoscopia.

Estadiamento

- Principais exames são TC de tórax, abdome e pelve nos pacientes com invasão da camada muscular da bexiga (T > 2).
- O grande divisor de águas é o T2 (**doença invasiva → acometimendo da camada muscular**)
- Cintilografia óssea só em casos selecionados (suspeita de metástase)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

2 perguntas devem ser respondidas:

1. **O tumor invade a cama muscular?**
2. **O tumor invade linfonodos regionais?**

Respondida essas perguntas, dividimos o tratamento em 3 estágios:

- **Doença superficial (até T1N0M0): RESSECÇÃO TUMORAL ENDOSCÓPICA + BCG INTRAVESICAL** adjuvante nos pacientes de alto risco (lesões grandes e multifocais com > 40% de envolvimento da bexiga, lesões papilares de alto grau, tumores T1, tumores > 3cm, carcinoma in situ). O seguimento com cistoscopia e citologia urinária é importantíssimo (50% dos pacientes apresentarão recidiva, potencialmente curável)

Obs: a toxicidade do BCG inclui disúria, hematúria, polaciúria e raramente desenvolvimento de TB sistêmica. Mitomicina, gencitabina e interferon intravesicais podem ser utilizados no caso de intolerância ao BCG.

- **Doença invasiva (a partir de T2): CISTECTOMIA RADICAL E LINFADENECTOMIA PÉLVICA**, preferencialmente com QT pré e pós-operatória.
- **Doença metastática (M1):** apenas QT

4. CÂNCER DE PRÓSTATA

Introdução

- Tipo histológico: **ADENOCARCINOMA**
- É o segundo **CÂNCER MAIS COMUM EM HOMEM NO BRASIL** (só perde para pele não melanoma)
- Letalidade inferior à maioria dos outros cânceres

Fatores de risco

- **IDADE, HISTÓRIA FAMILIAR, RAÇA NEGRA**, mutação BRCA 1 e 2
- Tabagismo, etilismo, vasectomia e HPB NÃO são fatores de risco!

Patologia

- 95% dos casos são **ADENOCARCINOMAS**
- O grau histológico é dado pelo escore de Gleason: varia de 2 (bem diferenciado) a 10 (indiferenciado)
- O tumor surge na zona **PERIFÉRICA** da próstata - maioria dos pacientes assintomáticos.

Clínica

- **MAIORIA ASSINTOMÁTICA** (apresentação mais periférica → não obstrui a uretra prostática)
- **Se tumor avançado: sintomas obstrutivos/irritativos** (cistite)
- **Metástase: OSSO** (**BLÁSTICA** → coluna lombar > fêmur proximal > pelve > coluna torácica > costela)
- Uma observação interessante é que, embora raro, **pode haver acometimento do SNC sem passar por outros órgãos** (disseminação através do **plexo venoso de Batson**)

Rastreamento

- **MS/INCA: NÃO RASTREAR**

Se indicado, quando?

- ✓ **50 anos:** todos até 76 anos
- ✓ **45 anos:** negros ou história familiar

O que indicar?

- ✓ **Toque retal e PSA**

Observações

- **TOQUE RETAL TEM BAIXA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE**!
- Atualmente **NÃO SE CONSIDERA QUE O TOQUE RETAL ALTERE SIGNIFICATIVAMENTE O PSA SÉRICO**, porém, a realização de biópsia prostática ou cistoscopia pode elevar os níveis do marcador por até 8-10 semanas.

Como confirmar?

- ✓ **USG transretal com biópsia**

Quando indicar a biópsia?

- **Toque retal suspeito:** nódulo endurecido, irregular... OU
- **PSA > 10**

E se PSA entre 4 e 10? "refinar" OU biópsia!

E se PSA entre 2,5 e 4?

- **Se < 60 anos: biópsia!**
- **Se > 60 anos: refinar!** São sugestivos de tumor maligno:
  - ✓ **Fração livre < 25%**
  - ✓ **Densidade > 0,15:**
  - ✓ **Velocidade de crescimento > 0,75ng/ml/ano** (+ cai em prova)

Estadiamento

- Cai pouco em prova! Fazer com RNM + cintilo.
- **Gleason > 7: pior prognóstico**

Tratamento

- **Risco baixo (PSA < 10, Gleason < 6, T < 2a): PROSTATECTOMIA RADICAL** (para pacientes com expectativa de vida > 10 anos) **ou RT ou vigilância ativa** (para pacientes com expectativa de vida mais baixa). **São condutas equivalentes! Não há padrão ouro!**

Obs: a impotência é imediata após a cirurgia, tendendo a melhorar com o tempo (4-6 meses). O inverso ocorre com a RT, na qual a impotência é mais tardia. Os principais fatores ligados à recuperação da ereção foram: idade mais jovem, qualidade da ereção antes da cirurgia e ausência de lesão a ramos neurovasculares.

- **Risco intermediário (PSA 10-20, Gleason 7, T 2b-2c): RT + HORMÔNIOTERAPIA** (6 meses) **ou PROSTATECTOMIA RADICAL**

- **Risco alto (PSA > 20, Gleason 8-10, T 3-4): RT + HORMÔNIOTERAPIA** (3 anos) **ou PROSTATECTOMIA RADICAL**

- **Doença metastática: TERAPIA HORMONAL (PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA) → CASTRAÇÃO CIRÚRGICA (ORQUIECTOMIA) OU QUÍMICA (AGONISTA OU ANTAGONISTA DO GNRH) | antiandrogênicos periféricos | se refratários (castração-resistentes*): QT, prednisona, cetoconazol, estrógenos, progestágenos ou novas drogas (ex: abiraterona)**

Obs: *o agonista do GNRH gera um efeito inicial conhecido como "flaire" → a princípio estimula a secreção de testosterona (primeiras semanas), para depois inibir; o antagonista não faz isso! Desde o início inibe o eixo (por isso é mais caro).*

(*) *O primeiro sinal de resistência ao tratamento hormonal é o aumento do PSA mesmo com níveis muito baixos ou ausentes de testosterona. Para classificar que o tumor é resistente, devemos verificar se o paciente está mesmo "castrado", cirúrgica ou quimicamente, através de uma dosagem de testosterona sérica < 50ng/dl. Se a testosterona estiver baixa e o PSA continuar subindo, consideramos que o tumor ficou resistente à terapia hormonal ("tumor independente de androgênio").*

- **Controle da dor óssea:** além de analgésicos e corticoides, podemos utilizar **irradiação local ou terapia com estrôncio-89 e samário-153** (elementos que se concentram na metástase óssea). Além disso, os **bifosfonatos e o denosumabe reduzem o risco de fraturas ósseas.**

Controle de tratamento

- Após a prostatectomia radical, espera-se que o PSA fique indetectável dentro de 4-6 semanas.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Complicações
- Prostatectomia: disfunção erétil e incontinência urinária
- Radioterapia: proctite actínica e diarreia com urgência fecal

5. CÂNCER DE PÊNIS

Introdução
- Em 95% dos casos é um carcinoma **EPIDERMOIDE**
- Os principais fatores de risco são **FIMOSE e INFECÇÃO PELO HPV**

Quadro Clínico
- **ÚLCERA PERSISTENTE, OU TUMORAÇÃO, LOCALIZADA NA GLANDE, PREPÚCIO OU CORPO DO PÊNIS, QUE NÃO CICATRIZA.**
- Placas, exantema e balanite são outras apresentações.
- Pode haver linfadenopatia inguinal.

Diagnóstico e Estadiamento
- Biópsia para a lesão
- PAAF para linfonodos suspeitos
- Pacientes sem linfonodos clinicamente evidentes: solicitar exames de imagem no pré-operatório ou encaminhar à cirurgia e realizar dissecção superficial ou linfonodo sentinela.

Tratamento
- Ta ou Tis podem ser submetidos a tratamento tópico
- T1: penectomia parcial
- A partir de T2 geralmente é necessária a penectomia total.
- N positivo demanda linfadenectomia
- QT e/ou RT adjuvante em pacientes N2/N3
- Doença irressecável ou metastática: QT.

6. TUMOR DE CÉLULAS GERMINATIVAS

Correspondem a 95% dos cânceres testiculares
Raramente podem surgir em localizações extragonadais, como mediastino e retroperitônio. Felizmente é uma neoplasia com alto índice de cura, mesmo metastática.

Conceitos Básicos
- Acomete principalmente **HOMENS BRANCOS ENTRE 20-40 ANOS**
- **CRIPTORQUIDIA** é o principal de risco (outros: Klinefelter, história familiar, trauma, exposição a agrotóxicos)
- São divididas em "seminomas" e "não seminomas"

Quadro Clínico
- **MASSA TESTICULAR COM EDEMA E DESCONFORTO LOCAL**
- Se houver dor, pensar em epididimite/orquite

Diagnóstico
- US testicular + marcadores* aumentados
(*) AFP = **APENAS NOS NÃO SEMINOMAS**
(*) B-HCG e LDH = **AMBOS OS TUMORES**

Estadiamento e Tratamento
- **ORQUIECTOMIA RADICAL INGUINAL SEMPRE** (mesmo em caso de doença metastática)
Obs: oferer a possibilidade de criopreservação de espermatozoides ou óvulos
- Estadiar com imagem de tórax, abdome e pelve
- **BOA RESPOSTA A QT E RT NOS PACIENTES METASTÁTICOS**
- Usar marcadores séricos para avaliar persistência/recorrência da doença

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. CÂNCER DE ESÔFAGO

Tipos

Escamoso

- Principal no **BRASIL**
- **Fatores de risco: FUMO/ÁLCOOL (!), TILOSE**, idoso, nitrosaminas (conservantes alimentares em produtos em conserva e defumados), acalasia, estenose cáustica, Plummer-Vinson, infecção por fungos, etc...
- **Acomete principalmente** terço **MÉDIO** superior
- **Mais comum** em **NEGROS**
- Principal nos países **SUBDESENVOLVIDOS**

Adenocarcinoma

- Principal nos **EUA**
- **Fatores de risco: BARRET** (metaplasia intestinal)
- **Acomete principalmente** esôfago **DISTAL**
- **Mais comum** em **BRANCOS**
- Principal nos países **DESENVOLVIDOS**

Clínica

- **DISFAGIA PROGRESSIVA** (sólido>pastoso>líquido), odinofagia, emagrecimento...

Diagnóstico

- **EDA + BIÓPSIA** E **ESCOVADOS** (citologia)
- Sinal da **MAÇÃ MORDIDA** na esofagografia baritada

Estadiamento

"Muito importante, pois o CA de esôfago se dissemina com facilidade (órgão não tem serosa, apenas uma fina camada de adventícia."

- Principais exames são **TC de tórax/abdome**, **US ENDOSCÓPICO** (melhor para definir T e N) e **broncoscopia** (tumores de 1/3 médio e superior) **PET-CT** auxilia na busca de metástase a distância.

Tis: até mucosa (carcinoma in situ → displasia de alto grau)

Obs: até aqui é tumor PRECOCE

T1a: LIMITADO A MUCOSA (CA de esôfago precoce) **(!)**

T1b: SUBMUCOSA

T2: MUSCULAR

T3: ADVENTÍCIA

T3a: ÓRGÃOS ADJACENTES RESSECÁVEIS

T4b: ÓRGÃOS ADJACENTES IRRESSECÁVEIS (!)

***N1:** 1-2 linfonodos*
***N2:** 3-6 linfonodos*
***N3:** ≥ 7 linfonodos*
***M1a:** linfonodos ñ regionais*
***M1b:** osso | **M1c:** outros sítios*

Tratamento

QT + RT neoadjuvante + esofagectomia + linfadenectomia

Obs: margem de segurança de 8cm ("pega o esôfago inteiro")

→ **Transhiatal:** menor risco de mediastinite/perde linfonodos

→ **Transtorácica:** maior risco de mediastinite

- **Se T4 e M1 (irressecável*): QT paliativa + alívio dos sintomas** (dilatadores, stents, terapia fotodinâmica, RT, gastro/jejunostomia.

(*) Se pegar aorta, corpo vertebral, traqueia, é irressecável! Se pegar só a pleura, por exemplo, pode até ser ressecável.

- **Se só mucosa envolvida (tumor PRECOCE): MUCOSECTOMIA ENDOSCÓPICA**

Obs: se pegar submucosa, já não pode mucosectomia! O mesmo conceito vale para o CA gástrico.

- **Se até submucosa: esofagectomia + linfadenectomia** (ñ precisa QT/RT).

Tudo isso vale para o ESCAMOSO! O adenocarcinoma é tratado igual ao CA gástrico!

Prognóstico

- **RUIM** de uma forma geral. 10% dos pacientes sobrevivem após o diagnóstico. A sobrevida em 5 anos varia de 4-60% de acordo com o estadiamento final.

2. CÂNCER DE ESTÔMAGO

Tipos

- **ADENOCARCINOMA** (90%). 2º tumor que mais mata no mundo!

Classificação Histopatológica e Fatores de Risco

→ **Lauren**

- **INTESTINAL:** homem, > 50 anos, melhor prognóstico, bem diferenciado, associado a gastrite crônica atrófica (grande fator de risco, associado a H.pylori), estômago distal e acloridria, EBV, anemia perniciosa
- **DIFUSO:** mulher, jovem, tipo sanguíneo A, pior prognóstico, pouco diferenciado, disseminação linfática, estômago proximal, s/relação com acloridria

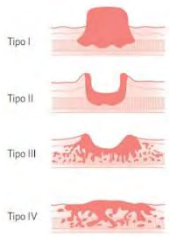
Clínica

- **DISPEPSIA + EMAGRECIMENTO + ANEMIA FERROPRIVA**
- **VIRCHOW** (supraclavicular), **KRUKENBERG** (ovário), **IRISH** (axilar), prateleira de **BLUMMER** (peritônio perirretal), **MARIA JOSÉ** (umbigo). Constituem critérios de IRRESSECABILIDADE!
- **DISFAGIA BAIXA** se obstrução da cárdia
- **SD PARANEOPLÁSICA: ACANTOSE** (!), **NEFRÓTICA**, **CERATOSE SEBORREICA** (síndrome de **LESER-TRELAT**), tromboflebite (**SÍNDROME DE TROSSEAU**), **NEUROPATIA PERIFÉRICA**, **DERMATOMIOSITE**
- **METÁSTASE:** fígado, pulmão, peritônio (mais comuns)

Diagnóstico

- **EDA + BIÓPSIA**, escovado e citologia do lavado gástrico
- Seriografia esofagogastroduodenal: sugere presença de tumor ou úlcera, mas querer posterior EDA.

Classificação Macroscópica de Bourmann



- I: polipoide
- II: ulcerado com bordas nítidas (= úlcera péptica benigna)
- III: ulcerado com bordas não nítidas
- IV: infiltrante (linite plástica)
- V: não se encaixa em nenhuma das acima

Obs 1: se **úlcera gástrica** = biópsia SEMPRE

Obs 2: pequena curvatura/incisuras angulares = localização mais comum de CA e úlceras!

Classificação Histológica de Borders

- Divide em graus de diferenciação histológica, desde grau I (bem diferenciado) até grau IV (anaplásico)

Estadiamento

- Principais exames são: **TC tórax/abdome**, **US endoscópico** (melhor para T e N) e **VLSC (!)** para descartar implante peritoneal
- **Até T1 (só pegou mucosa)** = tumor **PRECOCE!**
  - T1a: lâmina própria ou muscular da mucosa | T1b: submucosa
  - T2: muscular própria | T3: subserosa
  - T4: serosa ou adjacências | T4a: peritônio visceral | T4b: estruturas adjacentes
- **N1: 1-2 linfonodos | N2: 3-6 | N3: ≥ 7**
- **M1a: linfonodos ñ regionais | M1b: osso | M1c: outros sítios**

Tratamento

→ **Curativo (sem metástase):** gastrectomia + linfadenectomia a D2 ± QT/RT (se pegar só fígado ou diafragma ainda é ressecável!)

- **Distal:** gastrectomia subtotal + Bilrroth II | **Proximal:** gastrectomia total + Y de Roux

ATENÇÃO! RESSECAR NO MÍNIMO 16 LINFONODOS PARA ANÁLISE e MANTER MARGEM DE PELO MENOS 6 CM!

- **Ressecção/Mucosectomia endoscópica:** é obrigatório o acometimento de só mucosa, tipo intestinal, não ulcerado, sem linfonodo e < 2cm (obs: CA gástrico precoce = vai até submucosa e pode pegar linfonodo → ou seja, não necessariamente pode ser sempre tratado com mucosectomia!)

→ **Abordagem alternativa (tumores avançados):** QT neo + cirurgia + QT adjuvante (terapia sanduíche). Também vale para Adenoca de esôfago distal!

→ **Doença metastática**: QT paliativa, gastrectomia paliativa, jejunostomia...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

LINFOMA GÁSTRICO

- Neoplasia relativamente **INCOMUM** (menos de 15% dos cânceres gástricos e menos de 2% dos linfomas), embora o estômago seja um sítio extralinfonodal comum do linfoma.
- Clinicamente **não é possível diferenciá-lo do adenocarcinoma**, pois também se apresenta com as mesmas manifestações.
- A grande maioria são **linfomas não Hodgkin de células B**, como o difuso de grandes células e o **linfoma MALT.**
- **A INFECÇÃO PELO H.PYLORI AUMENTA O RISCO**! Neste caso, a erradicação da bactéria pode levar à regressão do linfoma em 75% dos casos.
- Para os pacientes com linfoma difuso de grandes células B ou com linfoma MALT **refratários à erradicação do H.pylori**, o melhor tratamento se faz com **QT com o esquema CHOP + rituximab.**
- O papel da radioterapia ainda precisa ser definido.

SARCOMA GÁSTRICO (GIST)

Definição

- Os sarcomas são tumores originários do **MESÊNQUIMA** (origem embrionária do tecido conjuntivo) e representam 3% das neoplasias gástricas malignas. Os principais representantes são os GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor), originados em sua maioria no estômago (40-60%).
- Os principais pacientes acometidos estão na **FAIXA DOS 60 ANOS**, sem preferência por sexo.
- A maioria dos tumores é **ESPORÁDICA**, porém existe a possibilidade de associação com síndromes genéticas como a **TRÍADE DE CARNEY** (em associação com condromas pulmonares e paragangliomas), a **NEUROFIBROMATOSE TIPO I** e a **DOENÇA DE VON HIPPEL-LINDAU.**

Marcadores

- É uma neoplasia originada das **CÉLULAS INTERSTICIAIS DE CAJAL**, localizadas na muscular e consideradas o "marca-passo" do tubo digestivo.
- As células tumorais se caracterizam por um marcador de superfície celular, conhecido como **CD117** (ou PROTO-ONCOGENE KIT), que as diferencia das células musculares lisas. Outros marcadores seriam o **CD34** (antígeno de célula progenitora hematopoiética) e uma mutação ativadora do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).

Clínica e Estadiamento

- As principais manifestações são o **SANGRAMENTO INTESTINAL, DOR ABDOMINAL e DISPEPSIA** e o diagnóstico costuma ser dado por **EXAME ENDOSCÓPICO.** No entanto, por sua origem intramural, a extensão do tumor só pode ser avaliada adequadamente com exames de imagem como a TC ou USG endoscópica. Não existe estadiamento específico.
- **A maioria dos tumores GIST são classificados como BENIGNOS! Elevada frequência mitótica, tumores > 5cm, atipia celular, necrose tumoral e mutações c-Kit são características de tumor maligno.**

Tratamento

- **RESSECÇÃO CIRÚRGICA COM MARGENS LIVRES**, mesmo que necessária a retirada de órgãos adjacentes envolvidos.
- **Não há necessidade de ressecção linfonodal** (acometimento raro).
- Não respondem bem a QT/RT. Entretanto, nos últimos anos, a terapia oral com **MESILATO DE IMATINIBE** (o mesmo da LMC) surgiu como **proposta para os tumores CD117 positivos irressecáveis ou metastáticos** (questão UNIFESP).

3. TUMORES HEPÁTICOS

Tipos

→ **Malignos**
- Metástase (+ comum que hepatocarcinoma)
- Hepatocarcinoma

→ **Benignos (+ comum de todos)**
- Adenoma
- Hemangioma
- Hiperplasia nodular focal

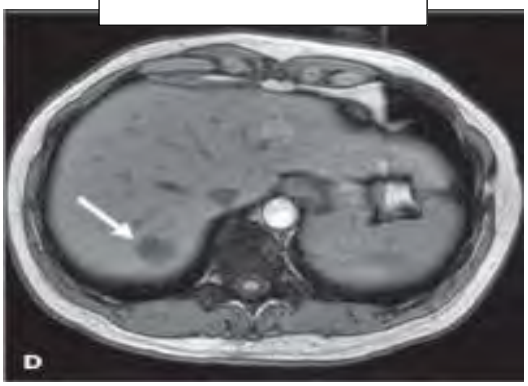
TUMORES BENIGNOS

→ **ADENOMA**
- Associação com **ACO**
- Mulheres em **IDADE FÉRTIL**
- Uso de androgênios, diabetes mellitus (síndrome MODY) e doenças do armazenamento do glicogênio também estão relacionados.
- Principais complicações: **RISCO DE RUPTURA E MALIGNIZAÇÃO** (por isso a conduta é mais agressiva)
- Tratamento: **SUSPENDER ACO + AVALIAR RESSECÇÃO** (se nódulos > 5cm e em homens com mutação CTNNB1). É permitido acompanhamento em tumores menores de 5cm. Se risco cirúrgico alto: ablação por radiofrequência é opção.
- É orientado não engravidar (pode aumentar o tamanho do tumor) até retirada do adenoma.
- Em caso de ruptura e hemorragia maciça, a **EMBOLIZAÇÃO DA ARTÉRIA HEPÁTICA** é um procedimento que permite a estabilização do paciente para a realização da laparotomia.
- TC trifásica: **captação arterial HETEROGÊNEA** ("wash out")

→ **HEMANGIOMA CAVERNOSO**
- **MAIS FREQUENTE**
- Mulheres de meia-idade
- **NÃO MALIGNIZA**
- Tratamento **EXPECTANTE (exceção: sintoma/crescimento)**
- Complicações: **RISCO DE RUPTURA; SÍNDROME DE KASABACH-MERRIT** (cursa com ↓plaquetas + CIVD)
- TC trifásica: **captação arterial PERIFÉRICA**, que se dirige para o centro da lesão numa fase tardia

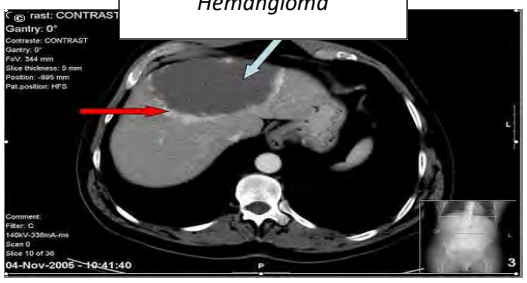
→ **HIPERPLASIA NODULAR FOCAL**
- Segunda mais frequente
- **CICATRIZ FIBROSA CENTRAL COM SEPTOS IRRADIADOS**
- **NÃO MALIGNIZA**
- Relação com ACO é controversa
- Tratamento: expectante
- TC trifásica: **captação arterial EM RODA DE CARRUAGEM** ("wash out") com cicatriz central hipodensa com múltiplos ramos contrastados.

Adenoma

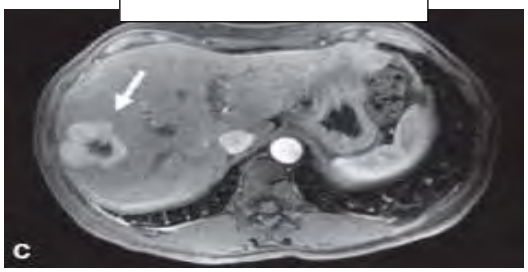


Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Hemangioma



Hiperplasia Nodular Focal



TUMORES MALIGNOS

→ **METÁSTASE**

- Sítios primários mais frequentes: **CÓLON, PÂNCREAS, MAMA**
- Típico: **MÚLTIPLOS NÓDULOS DE TAMANHOS SEMELHANTES, BILOBARES, DE CAPTAÇÃO PERIFÉRICA DO CONTRASTE** = bastante sugestivo de lesão metastática. No hepatocarcinoma é comum a presença de uma lesão principal maior associada a lesões satélites menores.
- Tratamento: **PALIATIVO** (exceto se o tumor primário for o cólon e houver até 3 lesões unilobares)

→ **HEPATOCARCINOMA**

- 3ª causa de morte por câncer no mundo
- Predomina em homens > 50 anos
- **MULTICÊNTRICOS** na maioria dos casos
- Risco elevado de sangramento por conta da hipervascularização e disfunção hepática de base
- Síndromes paraneoplásicas são incomuns (< 1%)
- O sintoma e o sinal mais comum são **DOR ABDOMINAL E HEPATOMEGALIA**
- Muitos pacientes são assintomáticos e diagnosticados a partir de exames de rastreio (US + AFP)
- **Fatores de risco: CIRROSE (!), HEPATITE B** (pode evoluir para CHC sem passar por cirrose. Outros: hemocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, DM (levando a NASH), aflatoxina B1 (produzida pelo Aspergillus), adenomas.
- **Prevenção:** vacinação em larga escala para hepatite B, tratamento adequado dos pacientes com hepatite B e C.
- **Diagnóstico: ALFAFETOPROTEÍNA OU DES-GAMA-CARBOXI-PROTROMBINA** (marcadores)/TC dinâmica (trifásica) ou RNM
  - -- Na TC trifásica: **captação arterial** ("wash out")
    - ✓ **Sem contraste: tumor não aparece**
    - ✓ **Fase arterial: tumor aparece**
    - ✓ **Fase portal: tumor desaparece**
- Na maioria dos casos não é necessária biópsia (geralmente temos paciente cirrótico + imagem característica à TC)

CRITÉRIOS DE BARCELONA

- **Tumor ≥ 2cm:** dois exames de imagem diferentes ou um exame de imagem + AFP ≥ 400
- **Tumores menores:** biópsia

CRITÉRIOS AASLD (Sociedade Americana de Hepatologia)

- **Tumor > 1cm*:** um exame de imagem é suficiente. Se inconclusivo: realizar segundo exame de imagem ou biópsia.
- **Tumores menores:** seguimento com USG 4/4 meses. Se lesão aumentar e ficar > 1cm, passar para a etapa acima. Caso aumente, mas ainda assim permaneça < 1cm, indicar biópsia. Caso se mantenha estável por 2 anos, retornar ao screening convencional.

(*) O Harrison reproduz a indicação da EASL (European Association for the Study of Liver Disease) indicando que, em tumores entre 1-2cm, o ideal seria a realização de 2 exames em centros que não sejam de "excelência" no diagnóstico de CHC.

- **Estadiamento: NÃO SE USA TNM!** O principal, além do tamanho e número das lesões, é a avaliação da função hepática, como no escores de Okuda e CLIP.

Classificação de Okuda

Pontos	0	1
Bilirrubina	< 3	> 3
Albumina	> 3	< 3
Ascite	Ausente	Presente
Extensão tumoral	< 50%	> 50%

Pontuação mínima: 0
Pontuação máxima: 4

Esquema de priorização de tratamento segundo a classificação BCLC

Pontos	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Lesão hepática	Lesão única, 1 lobo	Multinodular, 1 lobo	Multinodular em 2 lobos ou difuso
α - fetoproteína (AFP)	< 400	> 400	> 400
Trombose Veia Porta	Não	Sim	Sim

- **Tratamento:** *a primeira opção seria a cirúrgica (ressecção ou transplante), embora a maioria não possa realiza-la por tamanho ou disfunção hepática subjacente.*
  - -- **Lesão única + CHILD A + ausência de HP:** hepatectomia parcial
  - -- **Lesão única < 5cm ou até 3 lesões < 3cm (CRITÉRIOS DE MILÃO)** = transplante.

OBS: *mesmo que o paciente apresente os critérios de Milão citados acima, ele pode não estar apto para realizar uma cirurgia deste porte, como no caso de um portador de cardiopatia grave.*

  - -- **Lesão única irressecável (sem possibilidade cirúrgica):** ablação local (etanol ou ablação térmica)
  - -- **Doença multifocal irressecável:** quimioembolização arterial, radioembolização, terapia-alvo (sorafenibe, reforafenibe*)

(*) Em caso de doença avançada (invasão vascular grosseira, acometimento de linfonodo ou metástases), a QT tem papel limitado e a escolha fica com a terapia-alvo (sorafenibe e reforafenibe)

OBS: O CHC É PARTICULARMENTE POUCO QUIMIOSSENSÍVEL. E a **RT CONVENCIONAL NÃO É UMA OPÇÃO DE TRATAMENTO**, pois o parênquima hepático é muito sensível à radiação.

OBS: O tratamento neoadjuvante é uma questão sem resposta definitiva. Dois pequenos estudos mostraram benefício.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

CARCINOMA FIBROLAMELAR

- Variante do hepatocarcinoma.
- 80% dos casos associado ao oncogene **PRKACA-DNAJB1**
- Não possui nenhum fator de risco igual ao hepatocarcinoma
- Típico de pacientes jovens, que podem apresentar grande massa abdominal, perda ponderal, febre e **elevação de TGO/TGP**
- **AFP NEGATIVA + FUNÇÃ HEPÁTICA NORMAL**
- **NEUROTENSINA** em níveis elevados
- Geralmente **MULTIFOCAIS.** Não costumam apresentar invasão portal.
- Comum metástases para pulmão e linfonodos
- Maior sobrevida que o CHC
- Tratamento com **RESSECÇÃO CIRÚRGICA**, inclusive das MTX.
- Responde pouco a QT.
- **RECORRÊNCIA** é comum (80%)

4. NEOPLASIAS DO SISTEMA BILIAR

PÓLIPOS DE VESÍCULAR BILIAR

Prevalência

- Cerca de 5% dos adultos apresentam pelo menos um pólipo na USG.

Significado Clínico

- **A imensa maioria é pequena e benigna e não traz maiores preocupações**, embora seja interessante acompanhar a USG anualmente para observar se haverá crescimento.

Tipos

- **PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS** (benignos): maioria. Existem 2 subtipos!
  - ✓ **Colesterol:** mais comuns. Sempre pequenos (< 1cm), pedunculados e frequentemente múltoplos; quando preenchem toda a mucosa da vesícula, damos o nome de "vesícula em morango" ou "colesterolose vesicular";
  - ✓ **Adenomiomatoso:** grande (> 1cm) e único. É de formato séssil, umbilicado com microcistos, sendo constituído por tecido miomatoso, com formações glandulares (seios de Ashoff-Rokitanski).
- **PÓLIPOS NEOPLÁSICOS:** mais raros, predominando na população idosa e muito associados à colelitíase. Também existem 2 subtipos!
  - ✓ **Adenomatoso:** neoplasia benigna, difícil de distinguir do adenocarcinoma. A grande diferença é que não faz invasão transmural;
  - ✓ **Carcinomatoso:** é o próprio carcinoma de vesícula biliar, em sua fase precoce.

Quando indicar colecistectomia?

(1) SINTOMÁTICOS

(2) Assintomáticos com maior risco de malignidade:

- ✓ **ASSOCIADO A COLELITÍASE**
- ✓ **IDADE > 60 ANOS**
- ✓ **DIÂMETRO > 1CM**
- ✓ **CRESCIMENTO DOCUMENTADO NA USG SERIADA**
- ✓ **ALGUNS AUTORES ACRESCENTAM ASSOCIAÇÃO COM COLANGITE ESCLOEROSANTE**

OBS: pólipos < 1cm ainda geram discussão.

- ✓ Maior que 0,5cm: USG anual
- ✓ Menor que 0,5cm: USG anual e interromper seguimento se não aumentar

CARCINOMA DE VESÍCULA BILIAR

- Predomina em **mulheres > 60 anos**
- **Neoplasia mais frequente das vias biliares**
- "Tudo que pode inflamar a VB é fator de risco!"
- 90% são **adenocarcinomas**
- Colelitíase presente em 90% dos casos
- Sintoma inicial: **DOR BILIAR**. 30% evoluem com icterícia progressiva
- Estadiamento com TC, RM ou colangio-RM para estadiamento local + TC para estadiamento M
- Tratamento: colecistectomia simples (minoria). **A MAIORIA NECESSITA DE COLECISTECTOMIA ESTENDIDA OU RADICAL** (com hepatectomia parcial + linfadenectomia regional) + **QT ADJUVANTE** (com ou sem RT).
- **Irressecáveis (M1):** stent biliar, bloqueio do plexo celíaco
- **PROGNÓSTICO RUIM** (maioria irressecável ao diagnóstico)

COLANGIOCARCINOMA

- Predomina em homens
- Mais de 90% são **ADENOCARCINOMAS**
- Fatores de risco: idade avançada (50-70 anos), colangite esclerosante primária e cistos biliares congênitos, hepatolitíase, derivação biliodigestiva prévia, hepatites B e C, síndrome de Lynch, parasitas (Clonorchis sinensis), etc
- Pode haver aumento de **CA 19.9**
- Mais importante é a classificação de acordo com a localização
  - ✓ Intra-hepático (30%)
  - ✓ Peri-hilar ou na confluência dos ductos (Klatiskin - 50%)
  - ✓ Distal (20%)

OBS: APENAS O TUMOR DISTAL DISTENDE A VESÍCULA (vesícula de Courvosier-Terrier)

- **Clínica: SÍNDROME COLESTÁTICA CLÁSSICA**
- **Estadiamento:** US, TC, RM, colangio-RM
  - ✓ **Dilatação extra e intra-hepática**: avaliar **NEOPLASIA PERIAMPULAR** (entre elas, o colangiocarcinoma distal) **(!!!)**
  - ✓ **Dilatação intra-hepática somente:** suspeitar de **COLANGIOCARCINOMA HILAR. (!!!)**
- **Tratamento**
  - ✓ **Intra-hepático:** hepatectomia parcial
  - ✓ **Distal:** Whipple
  - ✓ **Klatskin:** depende do tipo. **OBS:** embora a cura não seja a regra, a adição de lobectomia hepática à ressecção dos ductos biliares aumenta a sobrevida.
  - ✓ **Paliativo** (M1, acometimento bilateral do ducto hepático até seus ramos secundários, metástase intra-hepática bilobar, envolvimento bilateral da artéria hepática, encarceramento de veia porta): stent biliar, derivação biliodigestiva

OBS: RT não tem eficácia comprovada, mas a QT parece aumentar a sobrevida apenas no colangiocarcinoma intra-hepático.

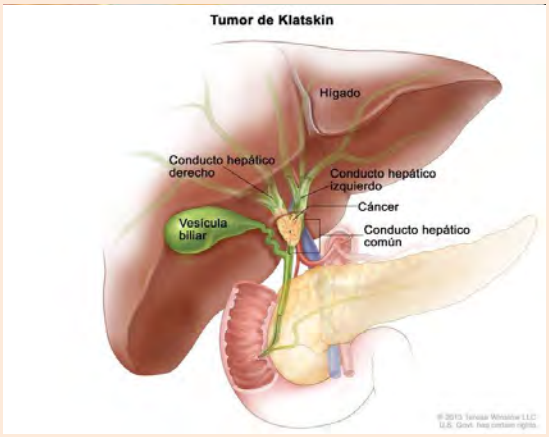
- Prognóstico ruim

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TUMOR DE KLATSKIN

Conceito

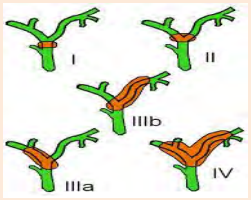
- Colangiocarcinoma peri-hilar (+ comum)



Quadro Clínico

- Icterícia colestática **PROGRESSIVA**
- Emagrecimento

Diagnóstico



- Inicial: USG → vesícula **MURCHA** + **DILATAÇÃO DA VIA BILIAR INTRA-HEPÁTICA**
- Confirmação: colangioRNM e/ou TC

Tratamento

- Dificilmente há chance curativa.

Classificação de Bismuth

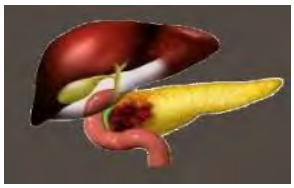
I: hepático comum
II: junção dos hepáticos
IIIA: confluência dos hepáticos + hepático direito
IIIB: confluência dos hepáticos + hepático esquerdo
IV: hepático comum, junção dos hepáticos e hepáticos direito

NEOPLASIAS PERIAMPULARES

São elas:

(1) Carcinoma de cabeça do pâncreas (85%)
(2) Carcinoma da ampola de Vater (5-10%)
(3) Colangiocarcinoma distal (já estudado - 5%)
(4) Tumor de duodeno próximo à ampola de Vater (1%)

Todos eles têm um ponto em comum: ICTERÍCIA COLESTÁTICA PROGRESSIVA + VESÍCULA DE COURVOISIER-TERRIER (distendida e palpável).



CARCINOMA DE CABEÇA DE PÂNCREAS

Introdução e Patologia

- Tumor de alta letalidade (sobrevida média de 22 meses)
- O tipo mais comum é o **ADENOCARCINOMA DUCTAL**: 80-90%
- Mais comum em **HOMENS NEGROS A PARTIR DOS 60 ANOS**
- A maior parte dos casos se localiza na cabeça

Fatores de Risco

- Idade avançada, sexo masculino, etnia negra, tabagismo, história familiar, diabetes, obesidade, síndromes genéticas (PAF, Peutz-Jeghers...), pancreatite crônica ou hereditária, exposição ocupacional a carcinogênios.

Clínica

- Tríade clássica: **ICTERÍCIA + DOR EPIGÁSTRICA + EMAGRECIMENTO**
- Comumente se apresenta dessa forma, sendo a icterícia contínua e progresiva, associada à **COLÚRIA**, à **HIPOCOLIA** e ao **PRURIDO** intenso. A DOR é constante e pode ter **IRRADIAÇÃO EM BARRA**.
- Não se esqueça da **VESÍCULA DE COURVOISIER-TERRIER**
- O **DIABETES** pode se desenvolver ou se agravar
- Síndrome paraneoplásica clássica: **SÍNDROME DE TROSSEAU** (tromboflebite migratória recorrente de veias superficiais, geralmente envolvendo locais atípicos, como braço e tórax)

OBS: *o câncer de corpo e cauda não causa icterícia, pois não tem relação anatômica com a ampola e o sistema biliar. Por não apresentar sintomas, costuma ser detectado numa fase ainda mais avançada.*

Diagnóstico e Estadiamento

- Marcador tumoral: **CA 19-9**
- **TC HELICOIDAL TRIFÁSICA** (é o grande exame) ou RM (maior custo e mesma eficácia)
- USG endoscópico e PET (para tumores menores) atuam como importantes métodos auxiliares
- **PACIENTES COM IMAGEM ALTAMENTE SUGESTIVA E DOENÇA POTENCIALMENTE RESSECÁVEL PODEM IR DIRETO À CIRURGIA, SEM BIÓPSIA**. **Em casos duvidosos ou de alto risco para doença irressecável** (**tumores > 4cm, CA 19-9 > 1.000, tumores de corpo/cauda, doença a distância, oclusão venosa de porta ou mesentéria superior, contato com tronco celíaco e artéria mesentéria > 180 graus**), **laparoscopia pode ser utilizada.**
- Já os candidatos a tratamento paliativo não cirúrgico devem ser submetidos à biópsia.

Resumindo...

- ✓ **Lesão ressecável na TC** = **ressecção cirúrgica**
- ✓ **Na dúvida ou alto risco** = **laparoscopia**
- ✓ **Lesão irressecável** = **biópsia**

Tratamento

(1) TUMORES RESSECÁVEIS:

- **CIRURGIA DE WHIPPLE + LINFADENECTOMIA REGIONAL**
- **QT COM OU SEM RT ADJUVANTE**
- Alguns centros preferem administrar QT neoadjuvante antes da cirurgia, particularmente para os tumores limítrofes.

(2) TUMORES IRRESSECÁVEIS:

- **TERAPIA PALIATIVA PARA ICTERÍCIA**: endoprótese (stent) de via biliar, colocado pela CPRE (nos que se submeteral a laparotomia - derivação biliodigestiva), analgesia, bloqueio do plexo celíaco, etc.
- **QT PALIATIVA**: prolonga a sobrevida

CARCINOMA DA AMPOLA DE VATER

Tipo Histológico

- **ADENOCARCINOMA**, proveniente do epitélio da papila ou ampola de Vater. Em 1/3 dos casos e apenas adenoma (histologicamente benigno, mas com alta chande de transformação em adenocarcinoma)

Importância

- É o de **MELHOR prognóstico** dos tumores periampulares e representa 5-10% dos casos.

Clínica

- Síndrome colestática clássica + **ALÍVIO DA ICTERÍCIA APÓS EPISÓDIO DE MELENA.**
- **VESÍCULA DE COURVOISIER-TERRIER. Anemia ferropriva** é comum

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Diagnóstico e Estadiamento

- **CPRE** com visão lateral para visualizar o tumor (massa ulcerada na papila) e realizar a biópsia confirmatória. O estadiamento pré-operatório pode ser realizado com TC e USG endoscópica.

Prognóstico e Tratamento

- Cerca de **90% DOS CASOS SÃO RESSECÁVEIS** (um grande contraste com o CA de pâncreas). A cirurgia curativa é a de **WHIPPLE.**
- A chance de cura (sobrevida livre de doença em 5 anos) é relativamente alta: 40-50%.

CARCINOMA PERIAMPULAR DE DUODENO

Tipo Histológico

- **ADENOCARCINOMA** dos enterócitos

Importância

- **Menos de 1% dos casos**. É o tipo mais comum de câncer do intestino delgado.

Clínica

- **SÍNDROME COLESTÁTICA CLÁSSICA + OBSTRUÇÃO DUODENAL**
- **VESÍCULA DE COURVOISIER-TERRIER**

Diagnóstico

- **EDA**

Prognóstico e Tratamento

- **WHIPPLE** nos casos ressecáveis (70-80%). Nesses casos, a sobrevida em 5 anos é de 50-60%.

5. TUMORES NEUROENDÓCRINOS DO TGI (NETS)

Por definição, esse tipo de tumor é originário de células neuroendócrinas difusamente distribuídas pelo organismo (principalmente TGI) e que, por uma hipersecreção de seus produtos, desenvolvem síndromes clínicas características. Eles podem ser divididos principalmente em tumores neuroendócrinos intestinais (tumores carcinoides) e tumores endócrinos do pâncreas (PET).

TUMORES ENDÓCRINOS DO PÂNCREAS

Os PETS podem ser funcionais ou não funcionais (quando sintomas são originários apenas por compressão, sem secreção hormonal). Ocorrem apenas no pâncreas ou em sítios extrapancreáticos. Os mais comuns são o insulinoma e o gastrinoma.

GASTRINOMA

Introdução

- **MAIS DE 60% SÃO MALIGNOS** e metade dos pacientes apresenta lesões múltiplas ou metástase. É o PET mais associado a NEM-1.
- Geralmente localizado na **PAREDE DUODENAL ou NO PÂNCREAS**

Clínica

- A gastrina estimula a secreção ácida, levando à **HIPERCLORIDRIA** e **DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA MÚLTIPLA, GRAVE e REFRATÁRIA** (síndrome de **ZOLLINGER-ELLISON**). Pode haver **DIARREIA** associada.

Diagnóstico

- Gastrina > 150-200 e pH gástrico basal < 3.
- Cerca de 2/3 dos gastrinomas estão na parede duodenal.
- Melhores exames para localizar tumor: USE, octreoscan

Tratamento

- Iniciar com **IBP EM DOSE ALTA + CIRURGIA** (tratamento de escolha)

VIPOMA

Introdução

- É o peptídeo vasoativo intestinal (VIP)
- Maioria maligna, solitária, na cauda pancreática, 60-80% metastáticos ao diagnóstico.

Clínica

- Hipersecreção de VIP aumenta a secreção intestinal de fluidos e eletrólitos, cursando com **DIARREIA SECRETÓRIA VOLUMOSA** (pode até superar 3.000ml/dia). **FLUSH** e **ALTERAÇÕES HIDROELETROLÍTICAS** (hipocalemia, hipocloridria, **HIPERCALCEMIA** e hiperglicemia) podem ocorrer.

Diagnóstico

- VIP > 200 associada à diarreia secretória (gap osmolar fecal < 50).
- Melhores exames para localizar tumor: USE, octreoscan

Tratamento

- Cirurgia (tentar em todos), octreotide, IBP, IFN-alfa, corticoide

INSULINOMA

Introdução

- **ÚNICO DOS SUBTIPOS PRINCIPAIS QUE É PREDOMINANTEMENTE BENIGNO** (90%). São tumores pequenos e solitários.

Clínica

- **NEUROGLICOPENIA** (CONFUSÃO MENTAL, CEFALEIA, ESCOTOMAS) + **RESPOSTA ADRENÉRGICA** (SUDORESE, TREMOR, PALPITAÇÃO);

Diagnóstico

- Hipoglicemia (< 45), **AUMENTO DE PEPTÍDEO C E INSULINA**

Tratamento

- Cirurgia (cura em 95% dos casos), diazóxido (inibe liberação de insulina)

GLUCAGONOMA

Introdução

- Tumores grandes (5-10cm), solitários, 50-80% malignos, predominam na cauda

Clínica

- **ERITEMA NECROLÍTICO MIGRATÓRIO** (começa por um eritema anular na região intertriginosa ou periorificial, principalmente em virilha ou glúteo, e depois cresce e assume forma bolhosa, com ruptura e aparecimento de áreas de erosão), **DIABETES**, perda ponderal, anemia

Diagnóstico

- Glucagon > 1.000

OBS: insuficiência renal, pancreatite aguda, hipercortisolismo, insuficiência hepática e jejum prolongado também podem aumentar o glucagon (mas geralmente até 500).

Tratamento

- Octreotide (controle). A maioria já apresenta metástases hepáticas (por isso o objetivo principal não é a ressecção).

SOMATOSTINOMA

Introdução

- Metade localizada no pâncreas (cabeça), restante no tubo TGI e fígado. Maioria maligna. Geralmente tumor grande e solitário.

Clínica

- **DIABETES, COLELITÍASE, DIARREIA COM ESTEATORREIA**

Diagnóstico

- Somatostatina > 160

Tratamento

- Cirurgia (se não tiver metástase disseminada, o que só ocorre em 25% dos casos), octreotide (curiosamente, o análogo da somatostatina também inibe a secreção de somatostatina).

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

TUMOR NEUROENDÓCRINO INTESTINAL (CARCINOIDE)

Definições

Atenção: o termo tumor "carcinoide" tem sido deixado de lado e substituído por tumor "neuroendócrino intestinal", mas isso não significa que a localização seja apenas TGI, mas sim ORIGINÁRIO do tecido intestinal EMBRIOLÓGICO. Prova disso é que a localização mais comum de um tumor neuroendócrino INTESTINAL é o BRÔNQUIO.

- **NEOPLASIA DO TUBO DIGESTIVO CAPAZ DE SECRETAR NEUROPEPTÍDEOS**
- Pico de incidência entre 50-70 anos
- **SÍNDROME CARCINOIDE É O CONJUNTO DE SINAIS E SINTOMAS RELACIONADOS À SECREÇÃO DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS** (ex: serotonina) em portadores de TNE intestinal

Classificação dos TNE Intestinais

- **Intestino anterior:** trato respiratório, timo, TGI até duodeno
  - ✓ **Produtos:** 5-hidroxitriptofano, ACTH e pouca serotonina
- **Intestino médio:** jejuno-íleo, apêndice, cólon, fígado, gônadas
  - ✓ **Produtos:** **MUITA serotonina**
- **Intestino posterior:** reto
  - ✓ **Produtos:** somatostatina, peptídeo YY, pouca serotonina

Conceitos

- Os TNE intestinais **mais frequentes** são os de **BRÔNQUIO, JEJUNO-ÍLEO E RETO**
- A maioria dos tumores são **PEQUENOS (< 1CM) E NÃO FAZEM A SÍNDROME CARCINOIDE**
- **A GRANDE MAIORIA DOS TUMORES QUE FAZEM SÍNDROME CARCINOIDE SÃO DO INTESTINO MÉDIO E METASTÁTICOS** (principalmente metástases hepáticas), onde há **MAIOR PRODUÇÃO DE SEROTONINA**
- Cerca de 10% dos casos vêm associados à NEM-1
- Em 20-30% dos casos são multicêntricos, uma característica que os diferencia de todas as outras neoplasias malginas gastrointestinais
- Em 10-20% dos casos há coexistência com outro tumor primário, sobretudo o adenocarcinoma colônico

Tríade Clínica

- **FLUSH CUTÂNEO** (30s-30m) + **DIARREIA** + **LESÃO OROVALVAR** (pp a direita. Insuficiência tricúspide, estenose tricúspide são as principais)
- B**RONCOESPASMO** também é comum
- **HEPATOMEGALIA** pode ocorrer
- Atenção: **MAIS DE 90% DOS TUMORES QUE CAUSAM SÍNDROME CARCINOIDE SÃO METASTÁTICOS!**

Síndrome Carcinoide Atípica

- É a síndrome que ocorre em tumores carcinoides gástricos e brônquicos. São duas as variantes:
  - ✓ **Variante gástrica:** ocorre por tumores que secretam histamina. O flush é irregular, nitidamente demarcado, pruriginoso e pode durar de horas a dias. Diarreia e lesões orovalvares são incomuns.
  - ✓ **Variante pulmonar:** os flushes são graves e duradouros. Podem se associar a desorientação, ansiedade, tremor, edema periorbital, diarreia, asma, oligúria, hemoptise, insuficiência cardíaca. Pode ser tratada com corticoides ou clorpromazina.

Diagnóstico

- **Excreção urinária de ÁCIDO-5-HIDROXIINDOLACÉTICO (5-HIAA)**, que é o produto final da serotonina + dosagem de **CROMOGRANINA A** (baixa sensibilidade e alta especificidade | excelente como marcador prognóstico) + exames de imagem (TC/cintilo) para localizar o tumor e possíveis metástases

OBS: **DOSAGEM SÉRICA DE SEROTONINA** pode ser usada em resultados duvidosos da excreção urinária de 5-HIAA, mas não se sabe ao certo sua sensibilidade e especificidade.

Crise Carcinoide

- Toda manipulação cirúrgica num paciente com síndrome carcinoide é perigosa, pois pode precitar uma crise com **FLUSH INTENSO, ARRITMIAS, BRONCOCONSTRIÇÃO E CONFUSÃO MENTAL, QUE PODE DURAR DE HORAS A DIAS**.
- Pode ocorrer espontaneamente ou ser **precipitada por**: **PALPAÇÃO ABDOMINAL, ANESTESIA, QUIMIOTERAPIA, EMBOLIZAÇÃO HEPÁTICA.**
- Pode ser fatal. **O TRATAMENTO DA CRISE É FEITO COM INFUSÃO DE PLASMA E OCTREOTIDE IV NUM BOLUS DE 50-10MG**. É contraindicado o uso de aminas ou cálcio. A profilaxia é feita com administração de octreotide antes dos eventos que possam deflagrar a crise.

Tratamento

- **RESSECÇÃO TUMORAL** na dependência da localização, tamanho e presença de metástase + controle dos sintomas com **OCTREOTIDE**

OBS: nos tumores de jejuno-íleo, independente do tamanho, a conduta é sempre a ressecção intestinal segmentar ampla, incluindo linfonodos e mesentério

- A quimioterapia seria outra possibilidade para os portadores de doença metastática sintomática e refratária às demais terapias, mas os resultados são limitados.
- O tratamento com radioisótopos, em particular o lutécio-octreotato 177, é benéfico em pacientes que apresentam captação tumoral ao octreoscan.

Prognóstico

- É o tumor de delgado com **MELHOR** prognóstico!

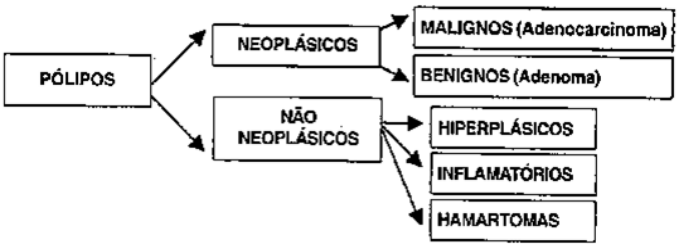
Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1. POLIPOSE E CÂNCER COLORRETAL

Já está mais que estabelecido: as lesões precursoras de grande parte das neoplasias colorretais são os pólipos adenomatosos, num processo conhecido com sequência "adenoma-carcinoma".

PÓLIPOS INTESTINAIS

- Podem ser únicos ou múltiplos, pedunculados ou sésseis, encontrados isoladamente ou fazendo parte das síndromes de polipose. São divididos em 3 grupos:
  1. **NEOPLÁSICOS:** benignos (adenoma) e malignos (adenocarcinoma)
  2. **NÃO NEOPLÁSICOS:** hiperplásicos, inflamatórios e hamartomas (polipose juvenil e síndrome de Peutz-Jeghers)
  3. **SERRILHADOS:** contêm tecido adenomatoso e hiperplásico
- **As principais complicações dos pólipos são SANGRAMENTO** e **MALIGNIZAÇÃO.** Essa última complicação é uma evolução praticamente exclusiva dos pólipos adenomatosos e serrilhados. É por isso que a conduta de qualquer pólipo é **RESSECÇÃO + BIÓPSIA.**
- Os **critérios de CURA** após uma polipectomia endoscópica são: **MARGENS MACRO E MICROSCÓPICAS LIVRES, HISTOLOGIA BEM DIFERENCIADA E AUSÊNCIA DE INVASÃO LINFÁTICA E VENOSA**. **Existe risco de recidiva de 30-40% em 3 anos.**
- Quando um pólipo adenomatoso é diagnosticado através de biópsia por retossigmoidoscopia, está indicada a **investigação complementar com colonoscopia** para nos revelar ou não a presença de pólipos **SINCRÔNICOS.**



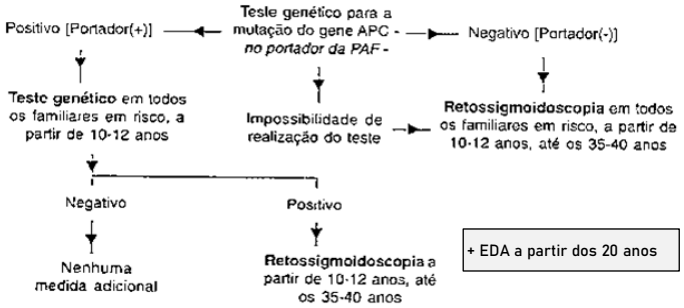
- O tipo de pólipo mais propenso à malignização é o adenomatoso do tipo **VILOSO,** grande (> 2cm) e com displasia de alto grau. O mais comum é o tubular (também o de melhor prognóstico).

Síndromes de Polipose Hereditárias

POLIPOSE ADENOMATOSA FAMILIAR

- Síndrome de polipose hereditária **MAIS COMUM** com **início na adolescência**. Herença autossômica dominante.
- Dezenas de pólipos adenomatosos (**pelo menos 100 para o diagnóstico da forma clássica**) + história familiar
- Maioria assintomática, mas pode haver diarreia/sangramento retal.
- Não se restringe ao cólon. Pode acometer todo o TGI.
- Achado clássico associado: **HIPERPIGMENTAÇÃO RETINIANA HIPERTRÓFICA.**
- A probabilidade de ocorrência de câncer colorretal se aproxima de 100% até os 40-45 anos.
- **O USO DE INIBIDORES DA COX-2 PODE REDUZIR TEMPORARIAMENTE A CONTAGEM DE PÓLIPOS**, sem alterar, contudo, o risco de câncer.
- Presença do **gene APC mutante**
- Tratamento: **PROCTOCOLECTOMIA PROFILÁTICA** (praticamente sempre vira câncer...)

RASTREAMENTO FAMILIAR:



- 2 variantes:
  - ✓ **GARDNER: DENTES EXTRANUMERÁRIOS, OSTEOMAS** (ossos longos, mandíbula e crânio), **TUMORES DE TECIDOS MOLES** (dermoides, cistos epidermoides, fibromas, lipomas**), HIPERTROFIA CONGÊNITA DO EPITÉLIO RETINIANO.** Os pólipos em duodeno eventualmente malignizam, fenômeno que pode originar um tumor periampular com icterícia obstrutiva. É descrito uma maior incidência de tumores hepatobiliares, de tireoide e de suprarrenal.
  - ✓ **TURCOT: TUMORES SNC (meduloblastoma/gliblastoma). HIPERTROFIA CONGÊNITA DO EPITÉLIO RETINIANO pode ser identificada.**
- Possuem o **MESMO PROGNÓSTICO E A MESMA CONDUTA** em relação à terapia definitiva ao rastreamento de familiares.

Poliposes Hamartosas

PEUTZ-JEGHERS

- Síndrome hamartomatosa com caráter autossômico dominante
- Mais comum em **delgado**/**MANCHAS MELANÓTICAS** em pele e mucosas
- Os pacientes podem apresentar **intussuscepção intestinal recorrente** (pólipos no delgado), além de hematoquezia e anemia.

- **Incidência aumentada de câncer** colorretal, adenocarcinoma de delgado, pâncreas e até mesmo tumores fora do TGI, como Ca de mama.

POLIPOSE JUVENIL FAMILIAR

- Síndrome hamartomatosa de herança autossômica dominante
- Criança + **anemia ferropriva** (as lesões tendem a sangrar)

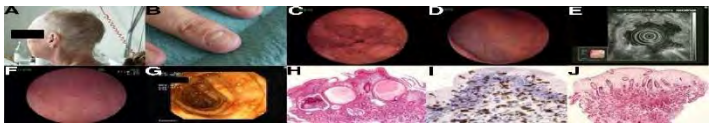
SÍNDROME DE COWDEN

- Mesmas características da polipose juvenil familiar, mas com **PÓLIPOS EXTRAINTESTINAIS**, em pele e mucosas, assim como **tumores FACIAIS e HIPERCERATOSE PALMOPLANTAR**. Não há potencial de malignização.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Síndromes de Polipose Não Hereditárias Intestinais

O grande exemplo é a **SÍNDROME DE CRONKHITE-CANADÁ.** Trata-se de uma condição rara, que afeta predominantemente idosos (50-60 anos), descendentes de japoneses, caracterizada pela presença de **HAMARTOMAS NO ESTÔMAGO, DELGADO E CÓLON, ASSOCIADOS À ALOPECIA, DISTROFIA UNGUEAL E HIPERPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA**. Diarreia é um sintoma proeminente. Má absorção, vômitos e perda ponderal são outas manifestações. **A cirurgia se encontra reservada para complicações do pólipo, como obstrução**. O prognóstico é péssimo, com a maioria dos pacientes falecendo dessa doença.



CÂNCER COLORRETAL

Epidemiologia

- 3º câncer mais comum no Brasil e nos EUA

Fatores de Risco

- Idoso, história familiar, defeitos no gene APC (gene supressor tumoral), gene K-ras (oncogene), síndromes de polipose, síndrome de Lynch, DII, ureterossigmoidostomia, endocardite por S. bovis, alimentação inadequada, sedentarismo, tabagismo...

Fatores Protetores

- Dieta rica em vegetais e fibras e uso de AINE (aspirina, inibidores da COX-2), reposição hormonal em mulheres menopausadas

Patologia

- História natural: adenoma > adenocarcinoma
- **GERALMENTE SURGE A PARTIR DE PÓLIPOS ADENOMATOSOS**
- O **sítio mais frequente** atualmente é o **CÓLON DIREITO**
- Quando localizado no reto, pode invadir estruturas adjacentes e metastatizar para o tórax sem passar pelo fígado

→ **Esporádico** (+ comum)

- História familiar, DII, dieta (carne vermelha, gordura, pouca fibra), hábitos de vida (sedentarismo, síndrome metabólica)

→ **Hereditário associado a pólipos**

- Polipose adenomatosa familiar e suas variantes

→ **Hereditário não-polipose**

- Síndrome de Lynch (herança autossômica dominante)

SÍNDROME DE LYNCH

- **INSTABILIDADE MICRO-SATÉLITE +** mutação seguida de **INATIVAÇÃO DOS GENES DE REPARO MSH2 E MLH1.**
- Responsável por 5-10% dos cânceres colorretais. É definido pela presença de todos os critérios de Amsterdam modificados:
- **PRESENÇA DE CÂNCER COLÔNICO OU QUALQUER OUTRO CÂNCER RELACIONADO À HNPCC** (endométrio, intestino delgado, ureter ou pelve renal), diagnosticado histologicamente em:
  - ✓ 3 ou mais familiares próximos acometidos
  - ✓ Um deles obrigatoriamente parente de 1º grau dos outros dois
  - ✓ 2 gerações consecutivas
  - ✓ **Pelo menos 1 caso com < 50 anos**
  - ✓ **Não associada a polipose hereditária (PAF)**
- **MANCHAS CAFÉ COM LEITE** na pele são comuns!
- **MÚLTIPLOS CISTOS SEBÁCEOS OU TUMORES SEBÁCEOS MALIGNOS** podem ocorrer.
- **Lynch 1: COLORRETAL**
- **Lynch 2: COLORRETAL + OUTROS** (endométrio (!), ovário, delgado, estômago, pâncreas, via biliar e trato urinário superior). PRINCIPALMENTE GINECOLÓGICO!

Quadro Clínico

"Crescimento lento e manifestações tardias (10 anos)."

- **Cólon direito:** hemorragia/anemia ferropriva, massa palpável, febre
- **Cólon esquerdo:** diarreia, constipação
- **Reto:** hematoquezia, fezes em fita, tenesmo, eliminação de muco, invasão de órgãos adjacentes
- **Doença avançada:** emagrecimento, obstrução mecânica, perfuração intestinal + peritonite, fístulas, ascite carcinomatosa ou sinais de metástase hepática

Diagnóstico

- Preferencialmente **COLONOSCOPIA + BIÓPSIA!** Mesmo que o CA seja diagnosticado por retossigmoidoscopia, a colono deve ser realizada para diagnosticar ou afastar a presença de câncer **SINCRÔNICO** (3% dos casos).
- **Dosagem de CEA não tem valor diagnóstico**! Normal em 50% dos casos de CA colorretal. Mais útil para acompanhamento/prognóstico. Dosagens acima de 10ng/ml geralmente indicam doença metastática, principalmente no fígado.

Rastreamento

→ **Todos:** > 45-50 anos até os 75 anos (depois disso, a decisão do rastreio é individual)

- ✓ PSOF anual
- ✓ Sigmoidoscopia flexível 5-5 anos
- ✓ Enema baritado de duplo contraste 5-5 anos
- ✓ Colonoscopia virtual 5-5 anos
- ✓ Colonoscopia 10-10 anos (melhor!)

OBS: o toque retal também é um método de rastreio de screening descrito pelo Harrison, porém de baixa sensibilidade, pois permite a observação apenas de tumores de reto.

- **Se história familiar positiva: começar com > 40 anos ou 10 anos antes do aparecimento do CA no parente.**

Atenção! Portadores de síndromes de polipose, Lynch, DII e pólipos adenomatosos têm screening diferente!

→ **Lynch:** > 20 anos

- ✓ 20 anos: colonoscopia 2-2 anos
- ✓ 35 anos: colonoscopia anual
- ✓ Mulheres: curetagem a vácuo, USTV e dosagem de CA-125 a partir dos 25 anos para rastreio de CA de endométrio e ovário.
- ✓ Pesquisa anual de sangue na urina também deve ser realizada em ambos os sexos, segundo algumas referências, pelo risco de CA de pelve e ureteral. A idade de início do rastreio varia na literatura.

→ **PAAF:** > 10-12 anos

- ✓ Sigmoidoscopia flexível de acordo com pesquisa da mutação do gene APC (já visto)
  - → **Portadores de DII:** colonoscopia a cada 1-2 anos em pacientes com pancolite há mais de 8 anos ou com colite esquerda há 12-15 anos.
  - → **História de pólipos:** se adenomas tubulares ou com displasia de baixo grau, considerar colonoscopia 5 anos após polipectomia de acordo com fatores clínicos (ex: história familiar) e preferências do paciente. Se adenoma viloso ou com displasia de alto grau, colonoscopia após 3 anos da polipectomia, sendo que um exame de imagem sem anormalidades permite a extensão do período para cada 5 anos.

Estadiamento

- Principais exames são **TC DE TÓRAX E ABDOME, CEA, COLONOSCOPIA** (pesquisa de tumor sincrônico). **US ENDORRETAL E/OU RNM DE PELVE** para estadiamento T/N e **avaliação do mesorreto apenas no CA de reto.**
- Além do TNM, o estadiamento de Dukes é importante!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quadro 1 - *Estadiamento patológico de Dukes modificado por Gunderson e Sosin (1974).*

A	Tumor limitado à mucosa, linfonodo negativo
B1	Tumor além da mucosa, mas limitado à parede intestinal, linfonodo negativo
B2	Tumor além da parede intestinal, linfonodo negativo; *B2m*: extensão microscópica
B3	Tumor aderindo ou invadindo órgãos adjacentes, linfonodo positivo
C1	B1 com linfonodo positivo
C2	B2 com linfonodo positivo; *C2m*: *B2m* com linfonodo positivo
C3	B3 com linfonodo positivo
D	Metástase à distância

- ✓ T e M: igual ao estômago!
- ✓ N1: 1-3 linfonodos
- ✓ N2: ≥ 4 linfonodos

Tratamento

→ **Cólon** (Cirurgia + QT adjuvante)

- Ressecção com margem de segurança (5cm) + linfadenectomia + QT adjuvante (nos estágios II de alto risco e III sempre).
- RT geralmente não é indicada!

→ **Reto** (QT + RT neoadjuvante* > cirurgia > QT adjuvante)

- ✓ QT + RT adjuvantes para tumores estágio II/III que não receberam tratamento neoadjuvante. Aos submetidos ao tratamento neoadjuvante, sempre fazer QT (sem RT) adjuvante!
- ✓ **(*)** Indicações de tratamento neoadjuvante: T3, T4 e/ou N positivo (daí importância de US endorretal e RNM de pelve), invasão do mesorreto (aumenta risco de recidiva local), tumores de reto baixo.

- **Tumores altos (≥ 6cm):** RAB + anastomose colorretal (preserva o mecanismo esfincteriano).
- **Tumores baixos (≤ 5cm):** excisão local transanal (só para tumores pequenos, < 4cm, bem ou moderadamente diferenciados, sem invasão linfovascular, T1/T2) ou cirurgia de Miles (RAP) + colostomia definitiva. Nos pacientes que respondem bem a QT + RT adjuvante, podemos evitar a colostomia definitiva.

ATENÇÃO!
- **Tumores altos (1/3 médio e superior)** → drenagem para veia porta
- **Tumores baixos** → drenagem pelas ilíacas > cava
- **Tumores de RETO** possuem maior risco de invasão de outros órgãos por contiguidade (contato próximo com sacro, parede pélvica, próstata, bexiga e outros).

→ **Doença metastática** (QT neo + Cirurgia + QT adjuvante)

- **RESSECAR SE ATÉ 3 LESÕES UNILOBARES** (melhor resultado), **AUSÊNCIA DE INVASÃO DE PEDÍCULO** (artéria, veia porta, ducto biliar) **SOMENTE NO FÍGADO OU**
- **EM (SOMENTE) PULMÃO E PERITÔNIO** (um ou outra! Não pode os dois juntos) sem outras metástases presentes
- Na carcinomatose peritoneal, podemos ressecar os implantes e realizar QT intraperitoneal
- Nos pacientes inoperáveis, a QT paliativa (associada ou não a agentes-alvo → bevacizumabe, cetuximabe, panitumumabe) pode dobrar a sobrevida

Seguimento e Prognóstico

- Retossigmoidoscopia a cada 6 meses por 5 anos nos submetidos a RAB para CA de reto
- TC de tórax e abdome a cada 6 meses por 2-3 anos, e depois anualmente, até completar 5 anos (acrescentar TC de pelve no CA de reto)
- O acompanhamento é importante pois, mesmo metastático, o CA colorretal continua sendo potencialmente curável!

Aprofundando...

Doença hepática: na prática, apenas 10% dos pacientes têm indicação de ressecção das metástases hepáticas. Pode ser tentada QT "neoadjuvante" com o intuito de reduzir as lesões aparentemente inoperáveis e possibilitar a cirurgia com intenção curativa. Nos casos em que esse procedimento não pode ser realizado, estudos recentes mostraram benefício da QT intra-arterial e da crioterapia local. Outros trabalhos mostraram que a realização de QT pré e pós-operatória produziu melhores resultados que a simples ressecção das lesões. As principais recomendações cirúrgicas são:

- ✓ São inoperáveis os pacientes com invasão do pedículo hepático (artéria, veia porta, ducto biliar), tumor primário ainda não controlado, doença hepática ou cardiopulmonar grave ou metástases extra-hepáticas extensas. O cirurgião deve ponderar se, após a ressecção, o fígado restante será suficiente para manter uma função hepática adequada. **MELHORES RESULTADOS ocorrem em casos de ATÉ 3 METÁSTASES UNILOBARES.**

Doença pulmonar: só devem ser ressecadas após certificarmos que não existe doença intra-abdominal (principalmente metástases hepáticas), e em pacientes com boa reserva cardiopulmonar para tolerar o procedimento.

Carcinomatose peritoneal exclusiva: caso o único foco da doença metastática seja a cavidade peritoneal, o melhor tratamento segundo estudos recentes é a ressecção dos implantes seguida por QT intraperitoneal (mitomicina C hipertérmica).

A maioria dos pacientes com CA colorretal metastático não têm, infelizmente, indicação de ressecção das lesões com intuito curativo. Porém, sabe-se hoje que a QT paliativa, quando bem indicada, permite o aumento da sobrevida média de menos de 1 ano para cerca de 2 anos no CA colorreal estágio IV sem possibilidade de metastectomia (ressecção de metástases). Os níveis séricos do CEA e exames de imagem documentando redução das lesões são úteis para avaliação da resposta desses pacientes à QT.

CÂNCER DE CANAL ANAL

Conceitos Básicos

- Geralmente são carcinomas **EPIDERMOIDES**
- Os fatores de risco mais importantes são **SEXO ANAL RECEPTIVO**, infecção pelo **HPV e SIDA.** **Tabagismo** também é citado em algumas referências.

Quadro Clínico

- Sangramento, dor, sensação de massa perianal e prurido

Diagnóstico

- Anuscopia e biópsia

Estadiamento

- TC de abdome/pelve (para investigação de acometimento linfonodal e metástases a distância) + US endoscópico

Tratamento

- Maioria dos pacientes é curada com **RT + QT POR 5 SEMANAS**. REPARE QUE O TRATAMENTO A PRINCÍPIO NÃO É CIRÚRGICO!

OBS: para os pacientes que permanecem com doença residual após o tratamento, a lesão pode ser apenas observada, já que os tumores continuam regredindo até 1 ano após o término da RT. Se o tumor voltar a crescer e for pequeno, pode ser tentada a ressecção transanal.

- **Cirurgia** (amputação abdominoperineal anorretal + colostomia definitiva + linfadenectomia) reservada apenas para doença recidivante extensa após QT/RT
- **A doença metastática é tratada apenas com QT**, sendo o fígado e o pulmão os órgãos mais acometidos.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2. SARCOMAS

Os sarcomas correspondem a tumores **MESENQUIMAIS** raros (< 1% de todos os cânceres), que surgem nos **OSSOS e PARTES MOLES**. A maioria tem origem **MESODÉRMICA** e acometem todas as faixas etárias, correspondendo à quinta causa de mortalidade por câncer em crianças. Podem ser subdivididos em sarcomas ósseos e de partes moles.

SARCOMA DE PARTES MOLES

Conceitos Iniciais

- Podem ser primários de músculos, tendões, gordura, tecido fibroso, sinovial, vasos e nervos
- Maioria nos **MEMBROS INFERIORES** (60%). 30% no tronco (dos quais 40% retroperitôneo) e 10% na cabeça e pescoço
- Mais comum em **CRIANÇAS**

Fatores de Risco

- **RT prévia**
- **Cicatriz cirúrgica, queimadura, implante de corpo estranho**
- **Imunodeficiência** (em HIV+ é especialmente comum o sarcoma de Kaposi)
- Neurofibromatose tipo I

Classificação

- Depende do tecido de origem. Exemplos:
  - ✓ Rabdomiossarcoma: músculo esquelético
  - ✓ Leiomiossarcoma: músculo liso
  - ✓ Lipossarcoma: adipócitos
- Quando não é possível determinar o tecido de origem da neoplasia, está é chamada de sarcoma não classificado.

Quadro Clínico e Diagnóstico

- **MASSAS ASSINTOMÁTICAS** ou **COMPRESSÃO/APRISIONAMENTO de nervos e músculos.** Todas as massas novas, persistentes ou em crescimento, devem ser submetidas preferencialmente a **CORE BIÓPSIA**.

Estadiamento

- Local: **RM** (preferência)
- Cerca de 5% dos pacientes apresenta metástase linfática e **OS PULMÕES SÃO OS PRINCIPAIS SÍTIOS DE METÁSTASE À DISTÂNCIA.**

Tratamento

- **CIRURGIA** (objetivar preservação do membro sempre que possível, exceto quando não for possível a obtenção de margens negativas, quando os riscos da RT adjuvante forem proibitivos ou quando houver comprometimento vascular incompatível com a preservação do membro)
- **RT adjuvante** (estágios II e III) é o principal método para reduzir o risco de recidivas em cirurgias com preservação do membro
- **QT adjuvante** (tumores de alto risco: alto grau, > 5cm, localmente recorrentes)
- Estágio IV: QT + ressecção de metástases. Nos pacientes com doença avançada, a QT associada à ressecção cirúrgica das metástases comprovadamente aumenta a sobrevida. O esquema de escolha é o mesmo da QT adjuvante.

SARCOMAS ÓSSEOS

Conceitos

- Tumores primários da matriz óssea

Fatores de Risco

- Lesões benignas, como **ENDOCONDROMAS, OSTEOCONDROMAS**, displasia fibrosa, infarto ósseo e doença de Paget.

Quadro Clínico e Diagnóstico

- Geralmente **MASSAS ASSINTOMÁTICAS** que devem ser submetidas a **CORE BIÓPSIA**

Estadiamento

- Local: **RM** (preferência)
- **ATENTAR ÀS METÁSTASES PULMONARES** (principal sítio de metástase também).

OSTEOSSARCOMA

- 45% dos sarcomas ósseos, **ALTO GRAU, MAIS COMUNS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**
- Principais sítios são **FÊMUR DISTAL, TÍBIA PROXIMAL E ÚMERO PROXIMAL**
- RX: padrão de **SOL IRRADIANTE** (reação periosteal)
- Tratamento: **QT NEO + CIRURGIA + QT ADJUVANTE**. A preservação do membro é conseguida em até 80% dos casos. É considerado um tumor **RADIORRESISTENTE**, razão pela qual não se faz RT.
- Sobrevida em longo prazo varia entre 60-80%.
- O **HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO** é considerado uma variação do osteossarcoma, sendo tratado da mesma forma.

CONDROSSARCOMA

- 20-25% dos sarcomas ósseos, **INDOLENTES**, **4ª-6ª DÉCADA DE VIDA**
- Principais sítios: **OSSOS PLANOS DO OMBRO E DA PELVE**, mas também pode acometer a diáfise de ossos longos.
- RX: **APARÊNCIA MODULAR E CALCIFICAÇÃO MOSQUEADA**
- Tratamento: **CIRURGIA.** A maioria dos subtipos é **QUIMIORRESISTENTE** (exceções: desdiferenciado e mesenquimatoso).

SARCOMA DE EWING

- 10-15% dos casos, mais comum em **ADOLESCENTES**
- Sítios: diáfise de ossos longos e ossos planos
- RX: reação periosteal em **BULBO DE CEBOLA**
- Marcador: **p30/32**
- Tratamento: **QT NEO + CIRURGIA**. RT, caso necessário (é um tumor **RADIOSSENSÍVEL**)

3. COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO DO CÂNCER

Efeitos Tardios do Tratamento do Câncer

Procedimento	Efeito
Amputação	Perda funcional
Dissecção de linfonodos	Risco de linfedema
Ostomia	Impacto psicossocial
Esplenectomia	Risco de sepse
Aderências	Risco de obstrução
Anastomoses intestinais	Síndromes de má absorção

Efeitos da Radioterapia

Órgão	Efeito
Ossos	Interrupção prematura do crescimento e osteonecrose
Tecidos moles	Atrofia, fibrose
Cérebro	Distúrbios neuropsiquiátricos, cognitiva
Tireoide	Hipotireoidismo, Graves, câncer
Glândulas salivares	Ressecamento da boca, disgeusia
Olhos	Catarata
Coração	Peri/Miocardite, DAC
Pulmões	Fibrose pulmonar
Rins	Disfunção renal, HAS
Fígado	Disfunção hepática
Intestinos	Má absorção, estenose
Gônadas	Infertilidade, menopausa
Qualquer órgão	Neoplasias secundárias

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Efeitos da Quimioterapia

Órgão	Fármaco	Efeito
Ossos	Glicocorticoides	Osteoporose Necrose avascular
Cérebro	MTX Citarabina (Ara-C) Outros	Distúrbios Neuropsiquátricos Declínico cognitivo
Nervos periféricos	Vincristina Platina Taxanos	Neuropatia Déficit auditivo
Olhos	Glicocorticoides	Catarata
Coração	Antraciclinas Trastuzumabe	Miocardiopatia
Pulmões	Bleomicina MTX	Fibrose pulmonar Hipersensibilidade pulmonar
Rins	Platina, outros	Disfunção renal Hipomagnesemia
Fígado	Vários	Disfunção hepática
Gônadas	Alquilantes, outros	Infertilidade Menopausa precoce
Medula Óssea	Vários	Aplasia Mielodisplasia Leucemia secundária

DISFUNÇÃO CARDIOVASCULAR

- A toxicidade cardiovascular dos quimioterápicos mais frequentemente se apresenta como **DISFUNÇÃO SISTÓLICA.**
- A classe mais associada é a das **ANTRACICLINAS** (doxorrubicina, daunorrubicina, etc). Geralmente é IRREVERSÍVEL.
- Depois das antraciclinas, o fármaco mais implicado é o **TRASTUZUMABE** (anticorpo anti-HER-2), mas com efeito REVERSÍVEL e não dose-dependente.
- A **RADIOTERAPIA** com inclusão de estruturas próxima ao coração é causa potencial de **FIBROSE MIOCÁRDICA, PERICARDITE AGUDA E CRÔNICA, DOENÇA OROVALVAR E ACELERAÇÃO DA ATEROSCLEROSE CORONARIANA**.

DISFUNÇÃO PULMONAR

- A **BLEOMICINA** é o quimioterápico pneumotóxico clássico, podendo causar **PNEUMONITE INTERSTICIAL DIFUSA**. Os pacientes devem ser avaliados com DLCO antes e durante o tratamento.
- A pneumonite por radiação é semelhante à induzida pela QT, sendo a DLCO seu marcador mais sensível. Esses pacientes costumam responder bem a prednisona 1mg/kg, com desmame posterior.

DISFUNÇÃO NEUROLÓGICA

- Os **ALCALOIDES DA VINCA** (VINCRISTINA, VINBLASTINA, etc) são associados a **POLINEUROPATIA SENSITIVO-MOTORA DISTAL EM MEIA-LUVA, além de CLAUDICAÇÃO MANDIBULALR, NEUROPATIA AUTONÔMICA e ÍLEO PARALÍTICO**, entre outras.
- A **CISPLATINA**, além de neuropatia sensitivo-motora, está associada a **PERDA DE AUDIÇÃO**. Nesses casos, pode ser substituída pela carboplatina, menos ototóxica.
- A **QT INTRATECAL UTILIZANDO METROTEXATO** é causa de disfunção cognitiva de instalação subaguda ou crônica (**LEUCOENCEFALOPATIA**).
- A **RT** também é **NEUROTÓXICA,** podendo causar disfunção aguda temporária (náusea, sonolência, ataxia) e crônica tardia, até 10 anos após a RT (déficit cognitivo secundário a alterações difusas da substância branca por lesão de pequenos vasos). **DISFUNÇÕES HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIAS** também podem ser observadas.

DISFUNÇÃO HEPÁTICA

- Rara, sendo particularmente observada durante o uso de **MTX** em altas doses. **O FÍGADO É UM TECIDO MUITO RADIOSSENSÍVEL**, de formas que doses > 15gy sobre o mesmo podem induzir uma doença semelhante à doença venooclusiva hepática.

DISFUNÇÃO RENAL/VESICAL

- A **CISPLATINA** é o fármaco nefrotóxico clássico, enquanto a **IFOSFAMIDA e a CICLOFOSFAMIDA** geram um metabólito (acroleína) que é causa de **CISTITE HEMORRÁGICA** - condição que, por sua vez, aumenta o risco de CA de bexiga. A cistite hemorrágica pode ser prevenida com o uso de um "varredor" de radicais livres chamado MESNA.

DISFUNÇÃO ENDÓCRINO-REPRODUTIVA

- Os **AGENTES ALQUILANTES** (CICLOFOSFAMIDA, IFOSFAMIDA, etc) são os mais associados a **INFERTILIDADE** masculina e feminina.
- Quanto a **RT**, a espermatogênese é afetada por doses bem baixas (6-7gy) que aquelas que afetam a produção hormonal (20gy). Por essa razão a **INFERTILIDADE OCORRE ANTES DA DISFUNÇÃO ENDÓCRINA**. Disfunção erétil é comum em pacientes submetidos à RT para CA de próstata.
- A **RT** cervical é causa de **HIPOTIREOIDISMO, DOENÇA DE GRAVES E TUMORES MALIGNOS DA TIREOIDE.**

OUTRAS ALTERAÇÕES

- **GLICOCORTICOIDES E TAMOXIFENO**: podem causar **CATARATA**
- A **RT** é causa frequente de **XEROSTOMIA**
- Os **BIFOSFONATOS** são causa clássica de **OSTEONECROSE DE MANDÍBULA**
- Até 40% dos pacientes tratados com **BLEOMICINA** apresentam **FENÔMENO DE RAYNAUD**

NEOPLASIAS MALIGNAS SECUNDÁRIAS

- Infelizmente não são uma complicação rara nesses pacientes. A QT com **AGENTES ALQUILANTES** (EX: CICLOFOSFAMIDA) ou **INIBIDORES DA TOPOISOMERASE** (EX: ETOPOSÍDEO) está associada ao desenvolvimento de **MIELODISPLASIA E LMA**, geralmente com péssima resposta ao tratamento.
- A **RADIOTERAPIA**, dependendo do sítio irradiado, aumenta o risco de **CA DE MAMA, TIREOIDE, SARCOMA E TUMORES DO SNC**, que tendem a ser agressivos.
- A **HORMONIOTERAPIA COM TAMOXIFENO**, utilizada em pacientes com CA de mama, está associada a um aumento do risco de **CA DE ENDOMÉTRIO.**
- Por fim, o **TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR PÓS-TRANSPLANTE DE MO** está associado ao surgimento de **DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS DE CÉLULAS B ASSOCIADAS AO EBV.**

4. EMERGÊNCIAS ONCOLÓGICAS

SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR

Conceitos Iniciais

- A compressão da medula espinhal ocorre em **5-10% DOS PACIENTES COM CÂNCER**

Sítios Primários Mais Comuns

- **PULMÃO, MAMA E PRÓSTATA**
- A coluna vertebral é o principal sítio de metástase óssea, sendo a coluna torácica a porção mais frequentemente acometida (70% dos casos)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Clínica

- **DORSALGIA que PIORA COM O REPOUSO E A NOITE**, evolui para combinações variáveis de **DOR RADICULAR, SÍNDROME PIRAMIDAL, PERDA SENSITIVA e DISFUNÇÕES ESFINCTERIANAS** (particularmente retenção urinária)

Diagnóstico

- **RM.** *Todo paciente com câncer que apresenta dor lombar deve ser avaliado com exame de imagem, de preferência com RM, que ajuda a diferenciar a neoplasia de abscesso, tuberculoma e hemorragia subdural, que também pode causar sintomas compressivos. É interessante ressaltar que as infecções da coluna vertebral, como a osteomilite, são facilmente diferenciadas das metástases, pois atravessam o espaço discal.*
- Em cerca de 10% dos casos de compressão medular, encontraremos lesões sugestivas de neoplasia de sítio primário desconhecido. Nesses casos, a característica da lesão ajuda a pensar nas principais hipóteses diagnósticas, embora existam muitos casos nos quais encontramos lesões de ambos os padrões:
  - ✓ **Lesão lítica** (RX melhor que TC): pulmão (+ comum), mama (+ comum), rim, tireoide, cólon, mieloma... Ao contrário das demais, o mieloma não costuma cometer os pedículos vertebrais;
  - ✓ **Lesão blástica** (cintilografia melhor): próstata, mama (menos comum), pulmão (menos comum)

Tratamento

- **DEXAMETASONA** (bolus de 10mg IV + 4mg BO 6/6h) deve ser iniciada tão logo haja suspeita. Algumas referências recomendam uma dose bem maior (24mg 6/6h). A dose deve ser reduzida progressivamente nas 2 semanas seguintes.
- **ANALGESIA:** muitos pacientes necessitam de analgesia potente (opioides). A princípio não é necessário repouso absoluto e o uso de coletes está reservado para pacientes com dor refratária ao tratamento habitual.
- Assim, pelas principais referências atuais, o tratamento de escolha é o seguinte:
  - ✓ **Pacientes com má condição clínica, doença difusa da coluna ou tumores de alta quimio e/ou radiossensibilidade: CORTICOIDE + RT + QT**. **CIRURGIA DESCOMPRESSIVA (LAMINECTOMIA)** apenas em casos selecionados (piora neurológica mesmo com tratamento adequado, dose máxima de RT já excedida, fratura vertebral, etc).
  - ✓ **Pacientes com boa condição clínica, doença óssea limitada e tumores pouco quimio e/ou radiossensíveis: CORTICOIDE + CIRURGIA + RT COM OU SEM QT**, embora ainda haja críticas a esta conduta e a discussão esteja aberta.
- Outra opção cirúrgica, mais simples e menos eficaz, é a **VERTEBROPLASTIA** (injeção de cimento acrílico no corpo vertebral colapsado) para estabilização da coluna.
- Alguns estudos apontam benefício do uso de **BIFOSFONATOS NOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO, CÂNCER DE PRÓSTATA E CÂNCER DE MAMA COM LESÕES ÓSSEAS**, reduzindo a dor e o risco de eventos ósseos, dentre os quais fraturas e compressão medular.

SÍNDROME DE VEIA CAVA SUPERIOR

Conceitos Básicos

- A VCS é responsável pela drenagem da porção superior do corpo (cabeça, pescoço e membros superiores) e **PODE SER OBSTRUÍDA POR TROMBOSE, INVASÃO OU COMPRESSÃO EXTRÍNSECA**
- **Causa mais comum**: **CA de pulmão pequenas células**

Clínica

- **Circulação colateral** no tórax, **edema de face, pescoço e membros superiores**, além de **turgência jugular, congestão (pletora) facial e cianose.** Pode haver **dispneia e disfagia**. Os sintomas geralmente pioram quando o paciente se deita ou inclina o tronco para frente.

Etiologia

- **CERCA DE 65-80% SÃO POR CAUSAS "MALIGNAS"**: compressão da VCS pelo tumor, por linfonodos aumentados ou mesmo por invasão tumoral direta. O **CA de pulmão** é disparado a causa mais comum.
- Apesar de o linfoma de Hodgkin acometer frequentemente o mediastino, o **LNH** é a causa mais comum de SVCS, principalmente os subtipos mais agressivos, como o difuso de grandes células B e o linfoblástico.
- Outros: **timoma, tumores de células germinativas, mesotelioma, mama** (acomete linfonodos)...
- Já 20-35% das causas são **"BENIGNAS"**, merecendo destaque:
  - ✓ **Trombose relacionada à presença de um cateter venoso profundo:** raramente esses trombos se desprendem e causam TEP.
  - ✓ **Mediastinite fibrosante:** deve-se à resposta imune exacerbada a uma infecção intratorácica, destacando-se a histoplasmose (principal), seguida pela tuberculose, actinomicose, aspergilose, etc.
  - ✓ **Fibrose pós-radiação**: deve ser suspeitada se o paciente já fez RT torácica, mesmo que tenha sido há muito (a apresentação pode ser tardia).

Diagnóstico

- **TC de tórax** é o melhor exame, já que além de fechar o diagnóstico, quase sempre revela a causa. A RM não é melhor que a TC nesse contexto.
- RX de tórax pode mostrar alargamento do mediastino superior, geralmente à direita.
- **A venografia com injeção de contraste nos 2 membros superiores é considerada padrão-ouro** para diagnóstico de obstrução da VCS, porém é pior que a TC para revelar a causa da síndrome (a não ser que haja trombose).

Tratamento

- A **trombose de subclávia associada a presença de cateter** deve ser tratada com **retirada do cateter + anticoagulação**. Já o manejo da **SVCS neoplásica depende do tumor primário**, consistindo basicamente em 3 intervenções: **STENT ENDOVASCULAR, RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA.**
- **Medidas de suporte: CABECEIRA ELEVADA, OXIGENIOTERAPIA, EVITAR ACESSOS VENOSOS "ALTOS"** (melhor acesso: femoral).
- **CA de pulmão pequenas células, linfoma, neoplasia de células germinativas:** sendo tumores altamente quimiossensíveis, recomenda-se **QUIMIOTERAPIA. Se o paciente estiver muito sintomático** (obstrução respiratória com estridor, ou edema cerebral), instalar também um **STENT ENDOVASCULAR** para alívio mais rápido dos sintomas.
- **Demais neoplasias: STENT ENDOVASCULAR OU RADIOTERAPIA** (existem poucos estudos comparando as duas técnicas). Se o paciente estiver altamente sintomático, indicar implantação do stent seguido por radioterapia.
- **Outros tratamentos menos benéficos**: **CORTICOIDE** (benéfico apenas nas neoplasias sensíveis, como linfoma e timoma), **ANGIOPLASTIA COM BALÃO** (benefício somente para uma veia completamente obstruída para permitir a passagem do stent) e **CIRURGIA** (indicada em poucos casos).

OBS: antigamente diuréticos eram utilizados.

OBS: devemos lembrar que o prognóstico da maioria desses pacientes é ruim por se tratar geralmente de uma neoplasia avançada, porém, em alguns casos, como linfoma e neoplasia de células germinativas, o rápido conhecimento e tratamento pode salvar uma vida.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

DERRAME PERICÁRDICO E TAMPONAMENTO CARDÍACO

Introdução e Etiologia

- É observado em **5-10% DOS PACIENTES COM CÂNCER**, sendo neoplásico em 60% dos casos, com destaque para os **tumores de pulmão, mama, esôfago, leucemias e linfomas, além do sarcoma de Kaposi nos pacientes com AIDS.**
- Outras causas que merecem destaque: **pericardite por fármacos e a irradiação**, sendo que neste último caso a pericardite pode se instalar até 20 anos após a RT.
- Em número considerável de casos o derrame é idiopático.

Quadro Clínico

- Geralmente **ASSINTOMÁTICOS**. Quando sintomas presentes, os mais comuns são **DISPNEIA, TOSSE, ORTOPNEIA, DOR TORÁCICA e FRAQUEZA**.
- A complicação mais temida é o **TAMPONAMENTO CARDÍACO.**

Diagnóstico

- Clinica, RX e ECG são os exames que podem guiar, mas o **ECOCARDIOGRAMA** é o mais útil.
- O exame citológico do líquido pericárdico (geralmente, mas nem sempre hemorrágico) estabelece o diagnóstico de derrame neoplásico na maioria dos casos (sensibilidade de até 92%).
- A biópsia pericárdica é o método de escolha nos pacientes com alta suspeita de derrame neoplásico e citologia negativa.

Tratamento

- O prognóstico dos pacientes com derrame pericárdico neoplásico geralmente é muito ruim (sobrevida média de 7 semanas). As opções terapêuticas, além da QT específica para o tumor em questão, incluem:
  - ✓ Drenagem pericárdica através de pericardiocentese em pacientes sintomáticos
  - ✓ Prevenção de recorrência do derrame com: pericardiocentese com injeção de agentes esclerosantes (tetraciclina, minociclina, talco, etc), cirurgia para construção de janela pericárdica, pericardiectomia ou drenagem pericárdica com cateter.

OBSTRUÇÃO INTESTINAL

Comum nos pacientes com neoplasias intra-abdominais primárias ou metastáticas, destacando-se os tumores colorretais e ovarianos. Dilatações do ceco > 12-14cm são consideradas emergências cirúrgicas. O tratamento conservador inclui SNG e sintomáticos. O **OCTREOTIDE** reduz as secreções TGI e **GLICOCORTICOIDES** também podem ser úteis por efeito anti-inflamatório e anti-emético.

HIPERCALCEMIA DA MALIGNIDADE

Introdução

- O **CÂNCER** é a principal causa de hipercalcemia em pacientes hospitalizados. Ocorre em 20-30% dos portadores de neoplasias malignas.

Causas

- **Secreçao de PTHrP** (carcinomas epidermoides, mama e rim), **acometimento ósseo com ativação de osteoclastos e osteólise** (metástases, mieloma), **secreção de vitamina D** (mais raro, presente em alguns linfomas)
- **A CLÍNICA É IGUAL AO HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO.** As diferenças são a instalação mais aguda, os níveis séricos de cálcio mais elevados e o PTH suprimido.

Diagnóstico

- **HIPERCALCEMIA COM PTH BAIXO OU NORMAL** (inapropriadamente baixo para a calcemia) + **HIPOFOSFATEMIA.** O valor do cálcio iônico não demanda correções.
- Caso seja dosado o cálcio total, não se esquecer de corrigir pela albumina (para cada 1g/dl abaixo de 4g/dl, somar 0,8mEq/L ao cálcio).

Tratamento

- **HIDRATAÇÃO** visando manter débito urinário entre 100-150ml/h
- **FUROSEMIDA (CONTESTÁVEL).** Quando utilizada após o restabelecimento da volemia, aumenta a diurese e a calciúria. Alguns autores não recomendam.
- **BIFOSFANATOS:** levam até 48h para exercer seu efeito pleno. O grande representante é o **ZOLENDRONATO** 4MG IV (dose única, pois o efeito dura 2-3 semanas). Uma opção moderna seria o **DENOSUMABE.**
- **CALCITONINA:** age de maneira semelhante ao bifosfonato e também aumenta a calciúria. O EFEITO É RÁPIDO (algumas horas), porém dura no máximo 2 dias e perde sua eficácia após esse período (taquifilaxia), podendo servir como "ponte" até que o efeito pleno dos bifosfonatos seja atingido.
- **GLICOCORTICOIDES:** podem reduzir a calcemia principalmente por efeito antitumoral direto, em particular nos pacientes com neoplasias hematológicas e câncer de mama. O início de ação retardado e a alta dose necessária (40-100mg/dia de prednisona), somados aos inúmeros efeitos adversos, tornam seu uso bastante restrito.
- Outros tratamentos (menos utilizados): **PLICAMICINA (MITRACINA)** e **NITRATO DE GÁLIO** (inibidores da reabsorção óssea), **FOSFATO** (quelante de cálcio) e **DIÁLISE** (particularmente nos pacientes que não tolerarem hidratação venosa vigorosa, como cardiopatas e nefropatas).

SÍNDROME DE LISE TUMORAL

Introdução

- Ocorre geralmente **DURANTE QT DE TUMORES DE ALTO GRAU** (ex: LLA, Burkitt), mas também pode ocorrer após uso de corticoides, anticorpos monoclonais (ex: rituximab), radioterapia ou até mesmo espontaneamente.

Fatores de Risco

- É mais comum **durante QT de neoplasias HEMATOLÓGICAS**, especialmente em:
  - ✓ Tumores de alto grau (alto índice de proliferação)
  - ✓ Tumor altamente quimiossensível
  - ✓ Grande massa tumoral (que também pode ser representada por leucocitose > 50.000 ou LDH muito elevado)
- Os **principais fatores de risco** do próprio paciente são: hiperuricemia ou hiperfosfatemia pré-tratamento, IRA prévia, oligúria, acidez urinária, hipovolemia.

Achados

- Destruição celular maciça: **HIPERCALEMIA, HIPERFOSFATEMIA, HIPOCALCEMIA e HIPERURICEMIA** ("só cai cálcio"). Basta 2 destes para o diagnóstico.
- Clinicamente, pode ser definida pela presença de 2 das alterações citadas acima +: **creatinina elevada em 1,5x o LSN, arritmia cardíaca, morte súbita ou convulsões** (presumindo que não haja outras causas para tais alteraões)
- **Complicação temida: IRA**, que pode se dever à precipitação intratubular de ácido úrico ou de fosfato de cálcio. Geralmente, mas nem sempre, observamos cristais de ácido úrico no EAS.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Quadro Clínico

- Os sintomas são decorrentes das extensas alterações laboratoriais, com destaque para **NÁUSEA, VÔMITO, LETARGIA, ARRITMIAS, TETANIA e CONVULSÕES**.

Tratamento e Prevenção

- **HIDRATAÇÃO VENOSA VIGOROSA** (pelo menos 3L/m²/24h)
- **ALCALINIZAÇÃO URINÁRIA (ACETAZOLAMIDA OU BICARBONATO)** *objetivando pH urinário > 6,5-7,0. Em tese reduziria o risco de precipitação de cristais de ácido úrico nos rins, porém hoje essa conduta é controversa, de eficácia ainda não comprovada, pois diminuiria o cálcio ionizado e aumentaria a deposição renal de fosfato de cálcio. Alguns consensos só a recomendam em pacientes com acidose metabólica.*
- **ALOPURINOL OU RASBURICASE.** *O alopurinol diminui a produção de ácido úrico através da inibição da xantina-oxidase**. Em pacientes que já apresentem hiperuricemia antes da QT, a droga mais indicada seria a rasburicase IV** (segundo estudos recentes, esta droga não deve ser utilizada em portadores de deficiência de G6PD). Além disso**, o alopurinol pode aumentar o nível sérico de xantina, que, assim como o ácido úrico, pode se depositar nos túbulos renais e causar IRA** - isso não ocorre com a rasburicase, que converte o ácido úrico em alantoína, que é altamente solúvel. **A rasburicase seria a melhor droga para todos os pacientes, mas seu uso é limitado pelo alto custo**.*
- O tratamento da síndrome de lise tumoral já estabelecida segue os mesmos princípios da profilaxia, com indicação de hemodiálise para os pacientes refratários às medidas apresentadas.

ATENÇÃO

- **Os parâmetros de segurança clássicos para a realização de QT** são:
  - ✓ **MANUTENÇÃO DA CREATININA < 1,6**
  - ✓ **MANUTENÇÃO DO ÁCIDO ÚRICO < 8**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

R3 CM

PREVENTIVA

2023

@casalmedresumos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

PREVENÇÃO DE DOENÇAS

NÍVEIS DE PREVENÇÃO

Quando falamos em prevenção de doenças, podemos classificar as medidas adotadas de acordo com as etapas da história natural das doenças. Na medicina preventiva, o modelo mais famoso é o de Leavell e Clark.

Teoria de Leavell & Clark

"Dizem que a história natural das doenças envolve o AGENTE, o SUSCEPTÍVEL e o MEIO AMBIENTE. É dividido em períodos"

→ **Período pré-patogênico (ou epidemiológico):**

- Não houve interação entre o agente causador e o susceptível
- É onde atua a **PREVENÇÃO PRIMÁRIA**
- Relacionado com fatores ambientais, sociais, genética...

→ **Período patogênico:**

- Há interação entre o agente causador e o susceptível (ex: excesso de colesterol predispondo a DAC)
- Alterações bioquímicas, fisiológicas, histológicas: período de incubação
- Sinais e sintomas
- Defeitos permanentes/cronicidade
- É onde atua a **PREVENÇÃO SECUNDÁRIA**

→ **Desenlace:**

- Morte ou cura
- É onde atua a **PREVENÇÃO TERCIÁRIA**

Então...

PREVENÇÃO PRIMÁRIA = PERÍODO PRÉ-PATOGÊNICO

- Visa a diminuição da INCIDÊNCIA da doença.
- Promoção a saúde (ou PREVENÇÃO PRIMORDIAL): se alimentar bem, cloração da água, moradia, higiene, por exemplo. "Serve para qualquer coisa"
- Proteção específica: capacete, cinto de segurança, aconselhamento genético, vacina, controle de vetores. "Serve para algo específico"

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA = PERÍODO PATOGÊNICO

- Visa a diminuição da PREVALÊNCIA da doença.
  - ✓ **ATENÇÃO AQUI: visa diminuir a prevalência das doenças que tem cura**, pois **nos casos de diabetes, HAS e HIV, por exemplo, o tratamento dessas condições acaba aumentando a prevalência delas**.
- Diagnóstico (rastreamento) e tratamento precoce: exames periódicos, inquéritos, isolamento de casos
- Limitação da invalidez: evitar sequelas

PREVENÇÃO TERCIÁRIA = DESENLACE

- Reabilitação, fisioterapia... A sequela já existiu!

PREVENÇÃO QUATERNÁRIA = EVITAR IATROGENIA

- Impedir a prevenção em excesso (ex: exames desnecessários)

DETALHE IMPORTANTE

PREVENÇÃO PRIMORDIAL

Como já vimos...

- É o conjunto de ações que visam evitar o aparecimento e o estabelecimento de padrões de vida social, econômica ou cultural que estão ligados a um elevado risco de doença.
- Exemplos: medidas contra os efeitos mundiais da poluição atmosférica, estabelecimento de programas de atividade física.

Atenção para o detalhe...

- No modelo de Leavell e Clark, seria o equivalente à promoção de saúde incluída no conceito de prevenção primária, mas **OUTROS AUTORES SEPARAM OS TERMOS: enquanto a prevenção visa diminuir a probabilidade de ocorrência de uma doença ou enfermidade específica, a promoção da saúde visa aumentar, através de esforços intersetoriais, a saúde e o bem-estar geral.**

PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR

De todas a forma de prevenção disponíveis, esta é sem dúvida a de maior destaque nas provas, devido à importância das doenças cardiovasculares na Saúde Pública.

Prevenção Cardiovascular

A doença cardiovascular é a principal causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo. E, para assumirmos o foco nesta condição, o ponto de partida aqui vai ser a estimativa do risco cardiovascular. Essa análise costuma ser feita de forma padronizada, utilizando escores que fazem estimativa do risco de morte por doença cardiovascular, IAM ou AVC nos próximos 10 anos.

Diretriz AMERICANA

- Utiliza a calculadora **ASCVD**, que engloba os seguintes dados: idade, sexo, etnia, pressão, colesterol, diabetes e tabagismo. O paciente pode ser classificado em 4 categorias:

RISCO ALTO	> 20%
RISCO INTERMEDIÁRIO	7,5% - 20%
RISCO BODERLINE (LIMÍTROFE) (*)	5% - 7,5%
RISCO BAIXO	< 5%

(*) Para os pacientes do risco BODERLINE, existem ainda outros fatores que podem ser usados para **ELEVAR A CATEGORIA DE RISCO** (fatores potencializadores). **São eles:** história familiar de doença cardiovascular aterosclerótica prematura, LDL persistentemente ≥ 160, síndrome metabólica, doença renal crônica, história de pré-eclâmpsia ou menopausa precoce (< 40 anos), grupos étnicos de alto risco (sul-asiáticos), triglicerídeos persistentemente ≥ 175, doenças inflamatórias crônicas (ex: AR, psoríase, HIV), se medidos em pacientes selecionados (PCR-us > 2, ApoB ≥ 130, ITB < 0.9 e Lp(a) ≥ 50).

(*) Nesses mesmo pacientes (risco BODERLINE), podemos usar ainda o **ESCORE DE CÁLCIO** para auxiliar na estratificação e, na presença de positivo, podemos dizer que:

- ✓ **Escore de 1-99 em indivíduos > 55 anos:** sugere-se uso de **ESTATINA**
- ✓ **Escore > 100 (ou percentil 75):** justifica-se o uso de **ESTATINA**
- ✓ **Escore 0: estatina pode ser retirada ou seu início adiado**. Exceção se dá para tabagistas, diabéticos ou com forte história familiar de doença cardiovascular aterosclerótica.

Diretriz BRASILEIRA

- Utiliza o **ESCORE DE RISCO GLOBAL (ERG)**. Também define 4 níveis de risco, embora com denominações e critérios um pouco diferentes.

RISCO MUITO ALTO	Doença aterosclerótica significativa (coronária, cerebrovascular ou vascular periférica, obstrução ≥ 50% com ou sem eventos clínicos).
RISCO ALTO	ERG > 20% (homem) ou > 10% (mulher) ou que apresentam condições agravantes de risco com base em dados clínicos (aneurisma de aorta abdominal, DRC, LDL > 190, DM com LDL 70-189 com doença aterosclerótica subclínica (DASC ou Estratificadores de Risco [ER]) ou de aterosclerose subclínica (USG de carótidas evidenciando placa, ITB < 0,9, escore de cálcio > 100, placas ateroscleróticas na angioTC de coronária)
RISCO INTERMEDIÁRIO	ERG 5-20% (homem) ou 5-10% mulher. Também são considerados como de risco intermediário os portadores de DM sem os critérios de doença aterosclerótica subclínica (DASC) ou a presença dos Estratificadores de Risco (ER).
RISCO BAIXO	ERG < 5%

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Estratificadores de Risco (ER) e DASC

Estratificadores (EAR)
Tradicionais
• DM2 há mais de 10 anos[19] • História familiar de doença arterial coronária prematura[20†] • Síndrome metabólica definida pelo IDF[21‡] • Hipertensão arterial tratada ou não[22] • Tabagismo ativo[23§] • Neuropatia autonômica cardiovascular incipiente (1 teste TAC alterado)[7] • Retinopatia diabética não proliferativa leve[27-28]
Renais
• Doença renal estratificada como risco alto (EAR)[24-25] (ver Quadro 3)
DASC (Doença aterosclerótica subclínica)
• Escore de cálcio coronário > 10 U Agatston[31] • Placa carótida (espessura íntima média > 1,5 mm)[32] • Angiotomografia coronária computadorizada com placa aterosclerótica[33†] • Índice tornozelo braquial < 0,9[34] • Aneurisma da aorta abdominal[35-38‡]

Observação: na Europa, utiliza-se ainda a ferramenta **SCORE** e, tradicionalmente, contamos também com o **Escore de Framingham**, ainda muito utilizado nos ambulatórios.

Medidas Gerais

As diretrizes são unânimes em defender que todos os indivíduos devem assumir um **estilo de vida saudável** como pilar para uma boa saúde cardiovascular.

NUTRIÇÃO E DIETA

- Recomenda-se uma dieta com ênfase na ingestão de vegetais, frutas, nuts (oleaginosas), grãos integrais e peixe; redução de gordura saturada; menor consumo de carnes processadas.

ATIVIDADE FÍSICA

- **> 150 minutos/semana acumulados de intensidade moderada (3-6 MET) ou > 75 minutos/semana de intensidade forte (> 6 MET).**

1 METs	Ficar deitado, sentado, vendo TV, digitando ou falando ao telefone
2 METs	Lavar, passar ou pendurar roupas, caminhar de casa para o carro ou para pegar o ônibus
3 METs	Lavar carro, limpar garagem, carregar criança pequena de cerca de 7 kg
4 METs	Varrer garagem, andar de bicicleta
5 METs	Caminhar carregando peso de meio a 7 kg em subidas
6 METs	Fazer faxina, nadar, caminhar em ritmo rápido
7 METs	Futebol casual, correr ou nadar em velocidade lenta
8 METs	Correr a 8,3 km/h
9 METs	Futebol competitivo
10 METs	Correr a 11 km/h
11 METs	Ciclismo estacionário com esforço vigoroso, pular corda
12 METs	Correr a aproximadamente 13 km/h

MANUTENÇÃO DO PESO NORMAL

- Nos casos de sobrepeso e obesidade, a perda de peso é recomendada para melhorar o perfil de risco cardiovascular, com redução de, pelo menos, 5-10%.
- A avaliação da circunferência da cintura para identificar aqueles com maior risco cardiometabólico também está indicada.

Terapia Farmacológica

Quando pensamos na abordagem medicamentosa para redução do risco cardiovascular, pensamos inicialmente naquelas voltadas contra seus principais fatores de risco, como HAS, DM, etc. Isso tudo já vimos nas apostilas anteriores.

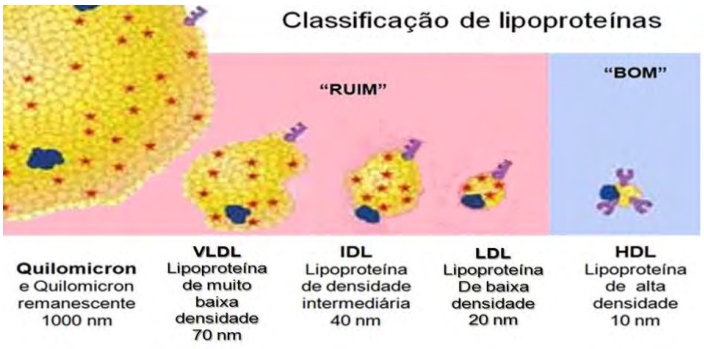
E afinal de contas... Quando usar AAS?

- Embora suas indicações na prevenção secundária sejam indiscutíveis (ex: paciente com IAM ou AVC prévios), **AS INDICAÇÕES NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA TÊM SE TORNADO CADA VEZ MAIS RESTRITAS.** Atualmente, a indicação se daria **APENAS NOS INDIVÍDUOS DE ALTO RISCO** (estratificados pelas calculadoras citadas). Isto é, não há respaldo para aqueles que sejam de risco mais baixo ou intermediário. E, mesmo naqueles em que decidiremos pelo uso, fatores que aumentam o risco de sangramento devem ser considerados: doença ulcerosa péptica, idade > 70 anos, cogulopatia, uso de AINE, doença renal crônica, etc. **PERCEBA QUE NÃO BASTA SER "SOMENTE" HIPERTENSO OU DIABÉTICO PARA O USO!**

DISLIPIDEMIAS

Conceitos Iniciais

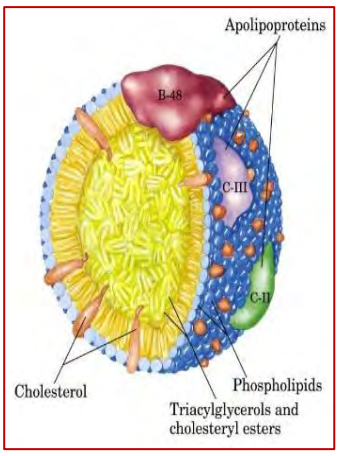
- De acordo com a quantidade de lipídios ou de proteína que cada uma contém, a densidade da **LIPOPROTEÍNA** muda. **Existem 5 tipos principais**:



- **ILDL e LDL são as principais moléculas aterogênicas**. O VLDL é grande demais para atravessar o espaço subendotelial. Da mesma forma que os quilomícrons, algumas partículas de VLDL que perdem triglicerídeos transformam-se em VLDL remanescentes, que podem participar da aterogênese.

E as APOLIPOPROTEÍNAS?

- Cada lipoproteína (citada acima) pode conter diversas apolipoproteínas, que são nomeadas por letras A, (a), B, C, E... Por exemplo, o quilomícron possui em sua estrutura a ApoB48, ApoE, etc. **A LIPOPROTEÍNA A – LP(a) É UM RECONHECIDO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR**, com estrutura semelhante à LDL, sendo a grande diferença da primeira o fato de ter duas lipoproteínas (ApoA e ApoB100). Curiosidade: o número 100 se refere ao tamanho dessa molécula, adotado como padrão. A ApoB48, por exemplo, tem 48% do tamanho da ApoB100.



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Classificação

- O termo "dislipidemia" se refere genericamente ao distúrbio na concentração plasmática de colesterol e/ou triglicerídeos e **pode ser classificada em dois grupos: primárias e secundárias.**

Dislipidemias Primárias

- São condições genéticas raras, tradicionalmente classificadas em 5 fenótipos (**Classificação de Fredrickson**):

Fenótipo	*Lipoproteína aumentada*
Tipo I	Quilomícrons
Tipo IIA	LDL
Tipo IIB	LDL e VLDL
Tipo III	IDL*
Tipo IV	VLDL
Tipo V	Quilomícrons e VLDL

- Posteriormente, outra classificação mais usual foi adotada pela **OMS, Sociedade Europeia de Aterosclerose e NCEP** (National Cholesterol Education Program), dividindo as síndromes clínicas em 4 grupos, descritos a seguir:

PERFIL LIPÍDICO	DISLIPIDEMIA PRIMÁRIA
HIPERCOLESTEROLEMIA ISOLADA **Elevação isolada de LDL ≥ 160**	- Hipercolesterolemia familiar - Defeito familiar da ApoB100 - Hipercolesterolemia poligênica - Hipercolesterolemia autossômica recessiva - Hiperlipidemia familiar combinada - Abetalipoproteinemia - Sistosterolemia familiar
HIPERTRIGLICERIDEMIA ISOLADA **Elevação isolada do TGL ≥ 150 ou ≥ 175 se amostra obtida em jejum**	- Hiperlipidemia familiar combinada - Hipertrigliceridemia familiar - Hiperquilomicronemia
DISLIPIDEMIA MISTA **Elevação de LDL e TGL**	- Disbetalipoproteinemia (ou tipo III) - Hiperlipidemia familiar combinada
HDL BAIXO **< 40 (H) ou < 50 (M) isolada ou associada à elevação de LDL ou TGL**	- Deficiência de ApoAI - Doença de Tangier - Síndromes familiares de deficiência de LCAT - Doença de Niemann-Pick

- A forma mais comum é a **HIPERLIPIDEMIA FAMILIAR COMBINADA** e os sinais clássicos das hipercolesterolemias primárias identificados são: **PRESENÇA DE DEPÓSITOS CUTÂNEOS DE COLESTEROL – XANTELASMAS (PÁLPEBRAS) E XANTOMAS (TENDÕES EXTENSORES); ARCO CÓRNEO E DOENÇA ARTERIAL ISQUÊMICA PRECOCE.**

Outra forma a ser destacada é a elevação exacerbada de quilomícrons (**SÍNDROME DA HIPERQUILOMICRONEMIA**), quando encontramos tipicamente **PLASMA DE ASPECTO LEITOSO (LACTESCENTE) E TRIGLICERÍDEOS > 1.000, ASSOCIADOS A PANCREATITE AGUDA E DOR ABDOMINAL RECORRENTE**.

Dislipidemias Secundárias

- São as mais importantes e mais frequentes da prática clínica.
- As principais causas são: **DIABETES, HIPOTIREOIDISMO E ALCOOLISMO.**

DISTÚRBIO DOS LIPÍDIOS	CONDIÇÃO ASSOCIADA
HIPERTRIGLICERIDEMIA	- Álcool - Insuficiência renal avançada - Anticoncepcionais orais - Retinoides
REDUÇÃO DO HDL	- Tabagismo
HIPERTRIGLICERIDEMIA + REDUÇÃO DO HDL	- Diabetes - Síndrome metabólica - Glicocorticoides - Betabloqueadores - Antipsicóticos - HIV e inibidores da protease
LDL ELEVADO	- Hipotireoidismo - Síndrome nefrótica - Anorexia - Colestase - Tiazídicos - Ciclosporina

Diagnóstico

- De acordo com as **SOCIEDADES DE ESPECIALIDADE**, **TODO PACIENTE ACIMA DE 20 ANOS DEVE TER DOSADO O SEU PERFIL LIPÍDICO**. Na ausência de alterações, ele deve ser **REPETIDO EM 5 ANOS.**
- Contudo, devemos ter atenção para a **RECOMENDAÇÃO DA USPTF**, que indica:
  - ✓ Rastreio **A PARTIR DE 35 ANOS NO HOMEM**
  - ✓ Rastreio **A PARTIR DE 45 ANOS NA MULHER COM FATORES DE RISCO**
  - ✓ Rastreio **A PARTIR DOS 20 ANOS SE RISCO CARDIOVASCULAR ELEVADO**
- Na avaliação, devem ser solicitados na rotina: **colesterol total, triglicerídeos e HDL**. O LDL pode ser medido diretamente ou **CALCULADO PELA EQUAÇÃO DE FRIEDEWALD**. **E atenção aqui: a fórmula só é confiável quando TRIGLICERÍDEOS < 400.**

LDL = CT – HDL – (TG/5)

- De acordo com as recomendações atuais, o perfil lipídico completo **PODE SER COLETADO SEM JEJUM.**
  - ✓ Se a concentração de triglicerídeos estiver elevada (> 440) sem jejum, deve ser feita nova avaliação com jejum de 12h (os valores de referência com e sem jejum são diferentes para os triglicerídeos e o laboratório deve informar isso).
- **A DOSAGEM DE LP(A) NÃO É RECOMENDADA DE ROTINA NA AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR**, podendo ser solicitada na estratificação de risco na hipercolesterolemia familiar e naqueles com alto risco de doença coronária prematura. A determinação rotineira de ApoA1 e ApoB também é recomendada.

O que é o colesterol NÃO-HDL?

É todo colesterol não associado ao HDL, o que inclui VLDL, IDL e LDL. E para que serve? **Para quantificar TODAS as partículas aterogênicas (e não apenas o LDL) da circulação**. A importância principal é para os casos de hipertrigliceridemia, quando o LDL não pode ser avaliado adequadamente pela fórmula de Friedewald.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Tratamento

- ✓ **LDL:** principal objetivo do tratamento
- ✓ **HDL:** não há recomendação formal para o tratamento isolado
- ✓ **TRIGLICERÍDEOS:** alvo de terapia somente se > 500

Terapia Não Medicamentosa

- Substituição de ácidos graxos saturados por **MONO E POLI-INSATURADOS** para a hipercolesterolemia
- **REDUÇÃO DE CARBOIDRATOS, AÇUCARES E ÁLCOOL** para a hipertrigliceridemia
  - ✓ O estudo PURE sugeriu que as diretrizes propostas pela SBC fossem revistas, baseado no fato de que o consumo elevado de carboidratos teria um papel mais relevante no aumento da mortalidade e que o consumo de gorduras poderia estar associado até mesmo a menor mortalidade)
- **FITOSTEROIS** (análogos do colesterol encontrados apenas nos vegetais que competem com a absorção do colesterol na luz intestinal) e ingestão de **PROTEÍNA DA SOJA**
- Dentre os antioxidantes, apenas os **FLAVANOIDES** (encontrados nas frutas, verduras, vinho e suco de uva) parecem ser úteis ao inibirem a oxidação das LDL e diminuírem sua aterogenicidade.
- Não há evidência sobre o benefício das vitaminas C, E e betacaroteno.

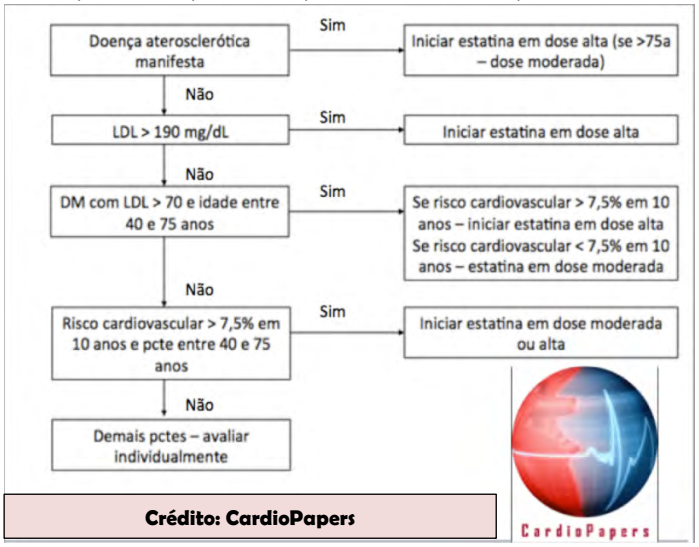
Terapia Medicamentosa

Para a terapia hipolipemiante, dispomos das seguintes classes farmacológicas:

ESTATINAS	- Inibidores da HMG-CoA redutase - Além de **REDUZIR O LDL** (15-55%), podem **REDUZIR TRIGLICERÍDEOS** (7-28%) e **ELEVAR HDL** (5-10%) - **Mais potentes:** atorva/rosuvastatina - **Menos potentes:** pra/fluvastatina - Dentre as **reações adversas**, Pode ocorrer **ELEVAÇÃO DE TRANSAMINASES** em 5% dos casos → reduzir a dose ou trocar por estatina menos potente **EM CASO DE ELEVAÇÃO MAIOR QUE 3X O VALOR DE REFERÊNCIA.** - Efeito raro, porém grave, é a **RABDOMIÓLISE**, sendo mais comum quando o paciente faz uso concomitante de outras medicações (fibratos, antifúngicos, macrolídeo, ciclosporina). - No caso de iniciar terapia combinada (fibrato e estatina), o fenofibrato é melhor opção que o genfibrozil.
EZETIMIBA	- Inibe a absorção do colesterol com efeitos na **REDUÇÃO DO LDL** (15-20%) e **TRIGLICERÍDEOS** (10%), podendo ainda **ELEVAR HDL** (3%). - As principais **reações adversas** são as de hipersensibilidade, hepatite, dor abdominal, lombalgia e artralgia.
INIBIDORES PCSK9	- Anticorpos monoclonais que inibem a PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/Kexin tipo 9), proteína sintetizada no fígado e que leva à **degradação dos receptores de LDL** no hepatócito e acabam aumentando o LDL na circulação. - Embora ainda se tenha experiência limitada, aparentemente estes anticorpos levam à **REDUÇÃO IMPORTANTE NA MORTALIDADE E EVENTOS CARDIOVASCULARES**. - Principais representantes: alirocumabe e evolocumabe - **Principal limitante:** custo bastante elevado
FIBRATOS	- Estimulam o PPAR-alfa, receptor alfa ativado de proliferação de peroxissomos. Esse estímulo leva à ativação da LPL (lipoproteína lipase), responsável pela hidrólise de triglicerídeos. - Além da **REDUÇÃO DE TRIGLICERÍDEOS** (20-90%), podem promover **a ELEVAÇÃO DO HDL** (10-20%) e um **EFEITO VARIÁVEL SOBRE O LDL**, geralmente levando a sua **REDUÇÃO** (10-15%). - **Efeitos adversos:** os principais são os gastrointestinais, litíase biliar (clofibrato), potencialização do efeito de anticoagulantes e redução da libido. - Está **contraindicado** na insuficiência renal ou hepática e na colangite biliar primária. - **Atentar** para o uso concomitante com as estatinas, devido ao risco aumentado de miopatia, principalmente quando usado o genfibrozil.
ÁC. GRAXOS ÔMEGA-3 (óleo de peixe)	- Contêm ácidos graxos relacionados à ativação do PPAR-alfa e podem ser utilizados como **ADJUVANTES NA REDUÇÃO DO TRIGLICERÍDEOS**. Constituem uma **BOA OPÇÃO PARA CRIANÇAS E GESTANTES.** - **Reações adversas:** dispepsia e eructação
ÁC. NICOTÍNICO	- Vitamina do complexo B que reduz a ação da lipase tecidual, diminuindo a oferta de ácidos graxos para a síntese hepática de triglicerídeos. Promove **ELEVAÇÃO DO HDL** (15-30%), **REDUÇÃO DO TRIGLICERÍDEO** (20-50%) e **REDUÇÃO DO LDL** (5-25%). - **Reações adversas:** rubor facial*, urticária, hepatoxicidade, hiperglicemia, hiperuricemia, distúrbios TGI. **(*)** Para evitar o rubor, pode-se iniciar com doses menores e utilizar AAS ou outro AINE 30 minutos antes da ingestão do medicamento. - **Contraindicado** nas hepatopatias, úlcera péptica, sangramento arterial e gota.

Diretriz Americana

As estratégias foram classificadas com base na intensidade da terapia e divididas de acordo com a resposta média esperada do LDL para uma dose e estatina específicas.



Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Terapia de ALTA INTENSIDADE

Maior dose tolerada para reduzir LDL > 50%

Opções: atorvastatina 40-80mg e rosuvastatina 20-40mg

Indicações:

- **Pacientes com ASCV (doença cardiovascular aterosclerótica) clínica:**
  - ✓ Naqueles com idade > 75 anos ou que apresentem contraindicações ou fatores predisponentes considerar a terapia de intensidade moderada.
  - ✓ Naqueles com ASCVD de risco muito elevado (história de múltiplos eventos maiores ou um evento maior associado a múltiplas condições de alto risco), se LDL permanecer ≥ 70, primeiro adicionaremos ezetimiba. Se mesmo assim o LDL permanecer ≥ 70, adicionaremos um inibidor da PCSK9 (sempre considerando o custo elevado da medicação e a incerteza sobre a segurança do uso prolongado dessa classe).
- **Pacientes com LDL ≥ 190:**
  - ✓ Iniciar terapia de alta intensidade, não sendo necessário o cálculo do risco em 10 anos para ASCVD. Se o LDL permanece ≥ 100, podemos adicionar ezetimiba e, sequencialmente, inibidor de PCSK9.

Terapia de MODERADA INTENSIDADE

Reduzir LDL a aproximadamente 30-50%

Opções: atorvastatina 10-20mg, rosuvastatina 5-10mg, sinvastatina 20-40mg, pravastatina 40-80mg, lovastatina 40mg, fluvastatina 40mg 2x/d

Indicações:

- **Diabéticos, 40-75 anos, com LDL ≥ 70-189:**
  - ✓ Iniciar terapia de moderada intensidade, não sendo necessário o cálculo em 10 anos para o risco de ASCVD. A presença de fatores que aumentam o risco ou escore de cálcio elevado devem ser considerados na avaliação. Se o paciente tem risco ≥ 20% ou está entre 50-75 anos de idade, devemos considerar terapia de alta intensidade.
- **Pacientes sem diabetes, 40-75 anos, risco para ASCVD ≥ 7,5%:**
  - ✓ Se houver presença de fatores potencializadores do risco, como já visto (ex: menopausa precoce), indica-se, inicialmente, a terapia de moderada intensidade. Se a estratificação é incerta, devemos considerar a utilização do escore de cálcio coronariano. A terapia de intensidade fica indicada para aqueles com risco em 10 anos ≥ 20%. Nesses pacientes, junto com o cálculo do risco cardiovascular em 10 anos para ASCVD, recomenda-se sempre o diálogo médico-paciente abrangendo questões como benefícios e efeitos colaterais.

Terapia de BAIXA INTENSIDADE

Reduzir LDL a < 30%

Opções: pravastatina 10-20mg, lovastatina 20mg, sinvastatina 10mg, fluvastatina 20-40mg

Indicações:

- A diretriz não coloca em seu fluxograma nenhum paciente com indicação inicial para esta modalidade. Ela ficaria, possivelmente, na presença de efeitos adversos ou para grupos específicos de risco mais baixo, quando o benefício da terapia é mais questionado e não recomendado de rotina.

Tabela de Equivalência de Doses

Atorva	Fluva	Pitava	Lova	Prava	Rosuva	Vytorin*	Simva	%↓ LDL-C
-----	40 mg	1 mg	20 mg	20 mg	-----	-----	10 mg	30%
10 mg	80 mg	2 mg	40 or 80 mg	40 mg	-----	-----	20 mg	38%
20 mg	-----	4 mg	80 mg	80 mg	5 mg	10/10 mg	40 mg	41%
40 mg	-----		-----	-----	10 mg	10/20 mg	80 mg	47%
80 mg	-----		-----	-----	20 mg	10/40 mg	-----	55%
	-----		-----	-----	40 mg	10/80 mg	-----	63%

Crédito: CardioPapers

ATENÇÃO AQUI!

A última atualização da diretriz americana ressalta a **IMPORTÂNCIA DE AVALIAR A ADERÊNCIA E DE CALCULAR O PERCENTUAL DE RESPOSTA NO LDL** (em relação à dosagem basal) **COM AS MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA E USO DE MEDICAMENTOS. A recomendação seria:**

- ✓ Repetir medidas dos lipídios em 4-12 semanas após iniciar estatina ou ajuste de doses;
- ✓ Após os ajustes, repetir medidas a cada 3-12 meses.

Diretriz Brasileira

- Apresenta como principais diferenças a utilização de outra ferramenta de estratificação (**ERG**) e a **UTILIZAÇÃO DE ALVOS TERAPÊUTICOS ABSOLUTOS** de LDL (meta primária) e de não-HDL (meta secundária), de acordo com o risco cardiovascular estabelecido.

Valores de Referência e Classificação de Risco:

Lipides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum	Categoria referencial
Colesterol total	< 190	< 190	Desejável
HDL-c	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides	< 150	< 175	Desejável
LDL-c	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito Alto
HDL-c	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito Alto

(*) Colesterol total > 310: probabilidade de hipercolesterolemia familiar.

(*) Quando os níveis de triglicerídeos estiverem acima de 440 (sem jejum), o médico solicitando faz outra prescrição para avaliação, com jejum de 12 horas, e deve ser considerado um novo exame de triglicerídeos pelo laboratório clínico.

- Para o alcance das metas, preconiza-se o **USO PREFERENCIAL DE ESTATINAS NAS DOSES SEMELHANTES À DIRETRIZ AMERICANA.**
- **NÃO SÃO PROPOSTAS METAS PARA O HDL** e não se recomenda o tratamento medicamentoso visando à elevação dos níveis de HDL.
- **COM RELAÇÃO AOS TRIGLICERÍDEOS, RECOMENDA-SE QUE OS PACIENTES COM VALORES ≥ 500 DEVEM RECEBER TRATAMENTO APROPRIADO PARA REDUÇÃO DO RISCO DE PANCREATITE COM FIBRATOS. Aqueles com valores entre 150-499 devem receber TERAPIA INDIVIDUALIZADA com base no risco cardiovascular e nas condições associadas.**

Como tratamento adicional...

- **A ADIÇÃO DA EZETIMIBA TEM SIDO RECOMENDADA QUANDO A META DO LDL COM ESTATINA NA DOSE MÁXIMA RECOMENDADA NÃO É ALCANÇADA EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA OU EM PACIENTES EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA.**
- **A EZETIMIBA ISOLADA OU ASSOCIADA A ESTATINAS CONSTITUI OPÇÃO TERAPÊUTICA EM PACIENTES QUE NÃO TOLERAM DOSES RECOMENDADAS DE ESTATINAS.** Pode, ainda, ser empregada na **ESTEATOSE HEPÁTICA.**

Metas Terapêuticas:

Risco	Meta terapêutica (mg/dL)		
	Com estatinas		Sem estatinas
	LDL-c	Não HDL-c	Redução (%)
Baixo risco	< 130	< 160	> 30
Risco intermediário	< 100	< 130	30-50
Alto risco	< 70	< 100	> 50
Risco muito alto	< 50	< 80	> 50

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

IMUNIZAÇÕES

Ministério da Saúde

Em termos de prova, essa deve ser a principal referência sobre imunização!

IDADE	VACINAS	DOSES
20-59 Anos	**Hepatite B**	3 doses (rede privada: + Hep. A)
	Dupla tipo adulto (dT)	3 doses + reforço 10-10 anos
	Febre amarela	Uma dose | reforço se dose antes dos 5 anos
	Tríplice viral (SCR)	Até 29 anos = 2 doses 30-59 anos = 1 dose
≥ 60 Anos	**Hepatite B**	3 doses
	Febre amarela	Dose única (pesar risco x benefício)
	Influenza sazonal (SCR)	Dose anual
	Pneumocócica-23	1 dose + reforço em 5 anos **MS**: apenas para asilos, casas de repouso, hospitais **Rede privada:** VPC13, 6 meses antes da VPP23
	Dupla tipo adulto (dT)	reforço 10-10 anos
	Herpes zoster (*) Já está liberado fazer a partir dos 50 anos (*) só rede privada	**Atenuada:** 1 dose **Inativada:** 2 doses (0-2 meses) = pode fazer em imunodeprimidos

Hepatite B

- Oferecida em 3 doses (0, 1, 6 meses) para todos os pacientes, independente da idade. Naqueles com esquema vacinal incompleto, não reiniciar o esquema, mas completá-lo conforme a situação encontrada.

Dupla tipo adulto (dT)

- Indicada para não vacinados ou sem comprovação de 3 doses da vacina, em 3 doses, independentemente da idade. O intervalo entre as doses é de 60 dias e, no mínimo, de 30 dias. Para os vacinados anteriormente com 3 doses da vacina DTP, DT ou dT, administrar reforço 10 anos após a data da última dose.
- Em caso de ferimentos graves e gestantes, antecipar dose de reforço sendo a última dose administrada há mais de 5 anos. No último caso, a vacina deve ser administrada, no mínimo, 20 dias antes da data provável do parto. Além disso, nas gestantes, fica recomendada 1 dose da DTPa a cada gestação, a partir da vigésima semana de gestação.

Febre Amarela

- A aplicação da vacina para pessoas acima de 60 anos depende da avaliação do risco da doença e benefício da vacina.
- No caso das lactantes, caso seja indicada a vacinação, o aleitamento materno deverá ser suspenso por 10 dias após a vacinação.

Tríplice Viral

- Até os 29 anos ou profissionais de saúde, o esquema é considerado completo para a pessoa que comprovar 2 doses da tríplice ou tetra viral, ou 1 dose de 30-49 anos.

Influenza sazonal

- Oferecida anualmente para os indivíduos de 60 anos ou mais durante a Campanha Nacional de Vacinação do Idoso. Está indicada também para usuários com condições clínicas especiais nos CRIE.

Pneumocócica-23-valente

- Administrada 1 dose nos indivíduos de 60 anos e mais, em condições especiais: que vivem acamados e/ou em instituições fechadas como casas geriátricas, hospitais, unidades de acolhimento/asilos e casa de repouso. Recomenda-se apenas um reforço 5 anos após a dose inicial. Também está indicada para usuários com condições clínicas especiais nos CRIE.

Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)

Hepatite A

- Aparece também nos esquemas para adultos, inclusive numa apresentação combinada com vacinação contra hepatite B. Duas doses (0, 6 meses)

DTPA (acelular)

- É a vacina recomendada como de escolha para proteção antitetânica.

Influenza

- Incluída de forma ampla e não apenas na campanha anual do idoso. Se disponível, preferir a 4V (maior cobertura de cepas circulantes que a 3V)

Pneumocócica

- Incluída de forma mais ampla em esquema combinado entre 13-valente (VPC13) e pneumocócica-23-valente (VPP23).

Herpes-Zóster

- Exclusiva do calendário da SBIm, recomendada em ≥ 60 anos, em dose única.
- Pode ser administrada mesmo nos casos dos pacientes que já apresentaram a doença (aguardar intervalo mínimo de 1 ano).
- Atenuada: contraindicada em imunodeprimidos (fazer 2 doses da inativada)

Meningocócica ACWY

- Também exclusiva do calendário da SBIm, para situações de risco aumentado,

Resumindo...

(1) **Hepatite B:** 3 doses
(2) **Dupla (dT):** 3 doses + reforço a cada 10 anos
(3) **Influenza:** a partir dos 60 anos, anualmente
(4) **Pneumocócica:** 1 dose a partir dos 60 anos + 1 reforço em 5 anos
- ✓ MS: asilos, casas de repouso, hospitais
- ✓ Rede privada: VPC13, 2 meses antes da VPP23

(5) **Febre amarela:** em áreas de recomendação/viagem
(6) **Tríplice viral:** até 29 anos = 1 dose | 30-59 anos = 1 dose

- SBIM:
- ✓ **+ Hepatite A**
- ✓ **+ Meningocócica ACWY**
- ✓ **+ Herpes-zoster** (a partir dos 50 anos, mesmo que já tenha tido um episódio/se já teve, fazer pelo menos 1 ano depois)

RASTREAMENTO DE DOENÇAS

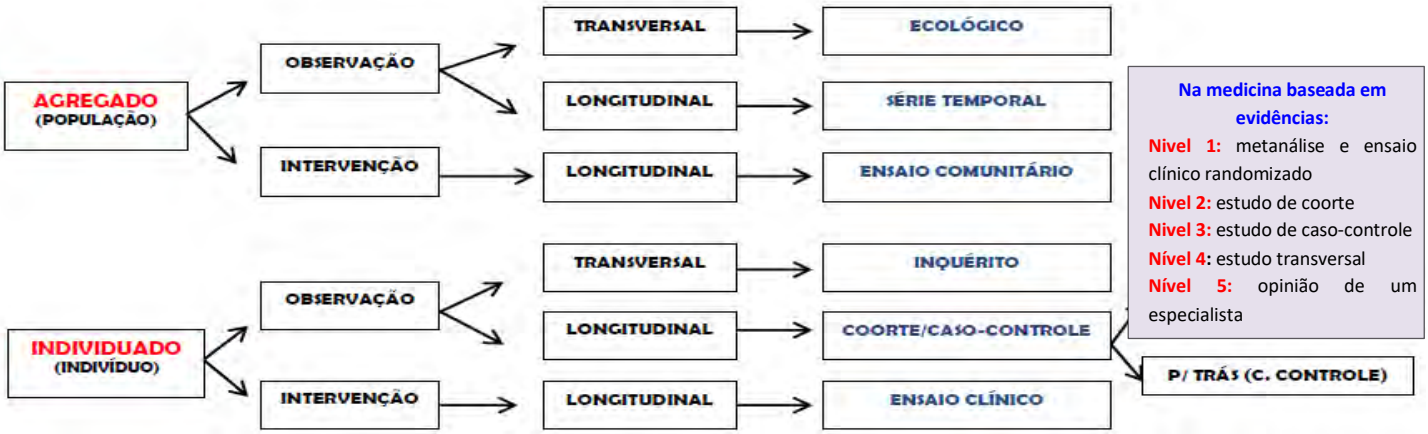
Coletivamente, existem 3 grandes causas de óbito! São somente essas que nós devemos rastrear!

- Circulatória: **DM, dislipidemia, aneurisma de aorta abdominal**
- Câncer: **colorretal, pulmão, próstata, colo uterino, mama**
- Externas: **osteoporose**

Idade	Morbidade	Teste	Observações
20 anos (SBC)	**Dislipidemia**	Perfil lipídico	MS: a partir dos 40 anos
25 anos	**CA colo**	Papanicolau	Até 65 anos
35 anos	**Diabetes**	Av. Glicêmica	Pode fazer antes se IMC aumentado
50 anos	**CA colorretal**	Colono Retossigmoid PSOF	Até 75 anos
	CA mama	Mamografia	Entre 50-74 anos (*) Autoexame ñ é Rastreio
	CA próstata	PSA/Toque retal	Ainda controverso... USPSTF passou a considerar
55 anos	**CA pulmão**	TC de tórax (baixa dose)	Tabagistas ou que cessaram há 15 anos (com carga tabágica de 20 maços/ano)
65 anos	**Osteoporose**	Densitometria	Mulheres
	A.A.Abdominal	USG de abdome	Homens 65-75 anos que já fumaram

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS E TESTES DIAGNÓSTICOS



1. Estudos Epidemiológicos

1.1. Classificação

→ **Estudos descritivos** "Descrevem algo sem provar nada"
- Estudos transversais, relato de caso, série de casos

→ **Estudos analíticos** "Provam uma relação de causa e efeito"
- Estudo de coorte, caso-controle, ensaio clínico

Para a prova...

INVESTIGADOS	→ **População (agregado)** "Avalia **todos** em um bloco só" → **Indivíduos (individuado)** "Avalia **cada um** individualmente"
INVESTIGADOR	→ **Observação** "Não há intervenção" → **Intervenção (ensaio)** "Há intervenção. É sinônimo de ensaio!"
TEMPO	→ **Transversal (seccional/prevalência)** "Olha uma única vez (foto). Não acompanha" → **Longitudinal** "Olha mais de uma vez (filme). Acompanha"

Entendendo cada estudo...

- População que eu **enxergo uma vez**: estudo **ECOLÓGICO**

- População que eu **enxergo mais de uma vez**: **SÉRIE TEMPORAL** (ou histórica). "Um estudo ecológico repetido ao longo do tempo"

- População que eu **intervenho**: **ENSAIO COMUNITÁRIO** (ou populacional). Principal exemplo: vacinação

- Indivíduo que eu **olho uma vez**: **INQUÉRITO** (ex: análise dos níveis pressóricos de cada um dos alunos de uma sala de aula)

- Indivíduos que **"vou estar observando"**: coorte ou caso-controle
  - ✓ **COORTE**: "daqui para frente"
  - ✓ **CASO-CONTROLE**: "daqui para trás"

- Indivíduos que **intervenho**: **ENSAIO CLÍNICO**
  - ✓ Observação: toda intervenção (ensaio) é longitudinal!

Entendendo o que cai em prova...

- **Série temporal: não cai**! Tem que saber o que é, mas não cai! É um estudo da população (agregado), observacional e longitudinal!
- **Ensaio comunitário:** é uma **raridade cair**... Se cair, cai o conceito! É só entender que é uma intervenção, só que em uma população!

O que a gente tem que entender é o seguinte:
- Quando pede '**população**', qual a resposta? Ecológico! Série temporal e ensaio comunitário não costumam cair!
- Quando perguntam de '**intervenção**', qual a resposta? Ensaio clínico!
- E se cair '**observação**'? É coorte se 'daqui para frente' e caso-controle se 'daqui para trás'!

ESTUDO ECOLÓGICO

- Estudo **AGREGADO, OBSERVACIONAL E TRANSVERSAL** que aborda **UMA ÁREA GEOGRÁFICA** ("população que eu observo uma única vez")
- **FÁCIL, BARATO E RÁPIDO** (utiliza dados que já existem = ex: **DATASUS**)
- Causalidade reversa. **GERA SUSPEITAS, MAS NÃO CONFIRMA**. Exemplo: cigarro e CA pulmão. Quem veio antes? Nesse estudo não é possível saber!
- **Vantagem** dos estudos transversais: **GERAR SUSPEITAS**
- **Desvantagem: NÃO CONFIRMAR**
- Pode induzir ao erro: **FALÁCIA ECOLÓGICA** ("individualizar um achado coletivo")
  - ✓ Exemplo: cidade A tem 80% de católicos; cidade B tem 80% de protestantes. A taxa de suicídio na cidade B foi 4x maior. Conclusão: os protestantes se suicidam mais que os católicos. Será?
  - ✓ **REALIZA AVALIAÇÃO AGREGADA! NÃO PERMITE CONCLUSÕES INDIVIDUADAS!** "Não podemos individualizar um dado que foi retirado de um agregado"

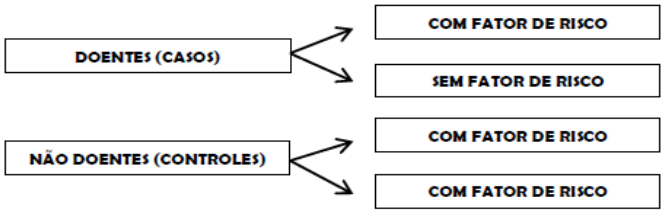
ESTUDO DE COORTE

- Estudo **INDIVIDUADO, OBSERVACIONAL E LONGITUDINAL** (prospectivo)
- Utiliza **DADOS DE UM ESTUDO TRANSVERSAL PRÉVIO**
- Exemplos clássicos: Hiroshima-Nagasaki e Framingham
- **Vantagens: DEFINE RISCOS E CONFIRMA SUSPEITAS, DETERMINA INCIDÊNCIA**
- **Desvantagens: CARO, LONGO E VULNERÁVEL A PERDAS**
- **RUIM PARA DOENÇAS RARAS E COM LONGO PERÍODO DE INCUBAÇÃO**
- Parte do fator de risco para a doença (situação de risco para o desfecho)
- Exemplos: sedentarismo → HAS; HAS → AVE.
- **PODE ANALISAR VÁRIAS DOENÇAS**, pois parte do fator de risco
- **O FATOR DE RISCO PODE SER RARO**, pois já se tem ele em mãos!

Atenção: Coorte-Histórica
- ✓ Parte da situação de risco em direção ao desfecho
- ✓ Mas a situação de risco é buscada no passado!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

ESTUDO CASO-CONTROLE



- **ESTUDO INDIVIDUADO, OBSERVACIONAL E LONGITUDINAL** (retrospectivo)

- Parte da doença em direção ao fator de risco! Doentes = casos e não doentes = controles. É o caminho oposto do estudo de coorte!

- **MAIS RÁPIDO E BARATO** e **BOM PARA DOENÇAS RARAS E LONGAS**

- **NÃO CONFUNDIR COM O ESTUDO TRANSVERSAL!**
  - ✓ Caso-controle: conversa hoje e analisa o que houve "ontem" (sempre retrospectivo)
  - ✓ Transversal: vê hoje e analisa o que a pessoa tem "hoje"

- Apenas **ESTIMA RISCOS (não define)! TRABALHA COM DADOS ANTIGOS** (↓confiáveis)

- **Vantagens: PODE ANALISAR VÁRIOS FATORES DE RISCO**, pois parte da doença

- **Desvantagens: DIFICULDADE NA FORMAÇÃO DO GRUPO CONTROLE, VIÉS DE MEMÓRIA** (doente lembra mais informações do passado em relação ao não doente). **MAIS VULNERÁVEL A ERROS E RUIM PARA FATOR DE RISCO RARO**.

RELATO DE CASO/SÉRIE DE CASOS

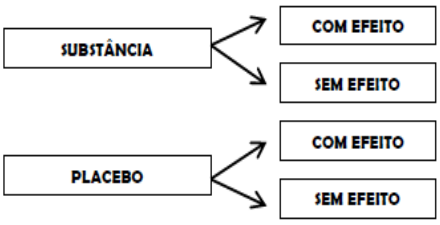
- DESCRITIVOS

- **Vantagens: BOM PARA DOENÇA RARA, DESCONHECIDA**.

- **Desvantagens: POUCA GENTE, NÃO TEM CONTROLE, VIÉS DE PUBLICAÇÃO**

- Ex: descrever manifestações cutâneas não muito comuns no COVID, relato de caso doenças raras

ENSAIO CLÍNICO



- Estudo **INDIVIDUADO, INTERVENCIONAL E LONGITUDINAL** (prospectivo)
- Estrutura semelhante ao estudo de coorte, mas com intervenção!

- **FASE PRÉ-CLÍNICA:** teste em animais
- **FASE CLÍNICA:** teste em humanos (subdividida em 4 fases)
  - ✓ **Fase 1: SEGURANÇA DA DROGA EM HUMANOS/FARMACOCINÉTICA** (teste em 20-30 pessoas **SADIAS**)
  - ✓ **Fase 2:** avalia a **EFICÁCIA/DOSE MAIS CORRETA PARA O EFEITO DESEJÁVEL** (numa **POPULAÇÃO ALVO**)
  - ✓ **Fase 3:** realiza **ESTUDOS COMPARATIVOS** (droga x placebo ou tratamento convencional). Aqui entram os ensaios clínicos!
  - ✓ **Fase 4: VIGILÂNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO** (analisa efeitos colaterais mais raros ou à que surgem à longo prazo)

Mais de 90% das pesquisas já são abandonadas na fase pré-clínica!

- **Vantagens:** pode **CONTROLAR OS FATORES** (decido quem vai receber medicamento, quem não vai receber, se vou sortear...) e é **MELHOR PARA TESTAR MEDICAMENTOS.**

- **Desvantagens: COMPLEXO, CARO, LONGO, VULNERÁVEL A PERDAS** (igual a coorte) + **RISCO SOCIAL E ÉTICO**
  - **EFEITO HAWTHORNE/COMPORTAMENTAL** ("how you thorne") = mudança de comportamento para se expor menos ao risco
  - **EFEITO PLACEBO** = "referir melhora sem sequer a droga ter surtido efeito"

Características:

CONTROLADO	Dois grupos (experimento x placebo)
RANDOMIZADO	Grupos formados de forma aleatória
MASCARADO	Aberto, simples cego, duplo cego, triplo cego ▪ Aberto: todos sabem quem pertence a cada grupo ▪ Simples cego: apenas os pacientes não sabem ▪ Duplo cego: pacientes e médico assistente não sabem ▪ Triplo cego: paciente, médico e profissionais que analisarão os dados não sabem. Apenas o pesquisador.
CROSS OVER	Os participantes recebem os dois tratamentos

Ideal: trabalhar com um **GRUPO CONTROLE** para evitar o erro de intervenção, **RANDOMIZAR** os grupos para evitar os erros de seleção/confusão (grupos homogêneos) e **MASCARAR** (cegar) o estudo para evitar o erro de aferição.

ATENÇÃO!

- **Estudo randomizado duplo cego** = **EVITA OS ERROS SISTEMÁTICOS!**
- **Critérios de exclusão** = **EVITA O ERRO DE CONFUSÃO**, mas **REDUZ A CAPACIDADE DE GENERALIZAÇÃO** (↓aproximação da realidade)

Como interpretar um ensaio clínico?

Quando eu randomizo os pacientes para dois grupos, posso perder participantes por 2 motivos: ou porque se encaixaram nos critérios de exclusão; ou porque morreram/desistiram/se mudaram. Diante disso, 2 interpretações são possíveis:

→ **1ª interpretação: ANÁLISE FINAL** = somente pacientes que foram até o fim da pesquisa!
- ✓ **Situação IDEAL** = avalia a **EFICÁCIA** da droga **(potência máxima)**
- ✓ **Validade INTERNA** = avaliou apenas o grupo **IDEAL** (que foi até o fim do estudo)

→ **2ª interpretação: INTENÇÃO DE TRATAR** = avalia todos os pacientes em que houve intenção de tratar!
- ✓ **Situação REAL** = avalia a **EFETIVIDADE** da droga **("efetividade = realidade")**
- ✓ **Validade INTERNA e EXTERNA** = avaliou o grupo **IDEAL** (que foi até o final da pesquisa) e grupo que **ABANDONOU.**

RESUMÃO ATÉ AQUI!

- Doença rara + sem grupo controle (só tem "caso") = **SÉRIE DE CASOS**
- Estudos **DESCRITIVOS:** relato de caso, série de casos e transversal
- Estudos **ANALÍTICOS:** coorte, caso-controle e ensaio-clínico
- Estudo de coorte: não tem obrigação de ter controle (essa obrigação é do estudo caso-controle)

1) TRANSVERSAL: "Fotografia.. Vê a fumaça, mas não vê o fogo"
- ✓ Doença e fator de risco ao mesmo tempo.

2) COORTE: "Vou estar observando, daqui para frente"
- ✓ Bom para que? Definir risco.
- ✓ Fator de risco antes da doença (FR → doença)

3) CASO CONTROLE: "Vou estar observando, daqui para trás"
- ✓ Bom para que? Doença rara/longa
- ✓ Define risco? Não! Estima
- ✓ Doença antes do fator de risco (doença → FR)

4) ENSAIO CLÍNICO: "Caçadores de mitos"
- ✓ Interfere no fator, prevenindo a doença.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

1.2. Análise

Precisamos analisar 3 fatores!

(1) FREQUÊNCIA: me responde com que frequência a doença aparece no estudo. Medida através de prevalência e incidência.

- Prevalência: **ESTUDOS TRANSVERSAIS**
- Incidência: **COORTE OU ENSAIO CLÍNICO**
- Caso-controle: **"NÃO FAZ SENTIDO"**

(2) ASSOCIAÇÃO: me responde se existe associação entre o fator de risco e a doença. Medida de várias formas. As principais:

- Razão de prevalência (RP): **TRANSVERSAL**
- Odds Ratio (OR): **CASO-CONTROLE**
- Risco Relativo (RR): **COORTE/ENSAIO CLÍNICO**
- Redução do Risco Relativo (RRR): **ENSAIO CLÍNICO**
- Número Necessário ao Tratamento (NNT): **ENSAIO CLÍNICO**

(3) ESTATÍSTICA: me responde se eu posso confiar na associação encontrada entre o fator de risco e a doença. Avaliada através da menor quantidade possível de erros:

- **ERRO SISTEMÁTICO**
- **ERRO ALEATÓRIO**

TABELA PADRÃO PARA A ANÁLISE DE ESTUDOS:

	Doentes	Ñ doentes	Total
Expostos ao fator	A	B	A + B
Ñ expostos ao fator	C	D	C + D
Total	A + C	B + D	A + B + C + D

Agora vamos à ANÁLISE de cada um!

TRANSVERSAL

Qual é mesmo a medida de frequência? PREVALÊNCIA!

Quais as medidas de associação?

- **RAZÃO DAS PREVALÊNCIAS E DIFERENÇA DE PREVALÊNCIAS** = não é bom para confirmar associações! Apenas gera suspeitas!

COORTE

	Com CA	Sem CA	Total
Fumam	90	10	100
Ñ fumam	5	95	100
Total	95	105	200

Medidas de associação:
RR = Ie/Iñe
RAF = Ie – Iñe
RAP% = Ipop – Iñe / Ipop

Qual é mesmo a medida de frequência? INCIDÊNCIA!

- **Incidência de câncer entre os que fumam:** pessoas com câncer que fumam/total de pessoas que fumam
- **Incidência de câncer entre os que não fumam:** pessoas com câncer que não fumam/total de pessoas que não fumam
- **Incidência de câncer entre a população:** pessoal que fumam e não fumam/população total

E quais as medidas de associação?

→ **RISCO RELATIVO (RR):** incidência nos expostos/incidência nos ñ expostos

Interpretação: quem fumou teve um risco 18x maior de ter CA de pulmão do que as pessoas que não fumaram.

→ **RISCO ATRIBUÍVEL AO FATOR (RAF):** incidência de CA nos expostos – incidência de câncer nos não expostos (Serginho Malandro: RAF= IÉ INÉ)

Interpretação: de 100 pessoas que fumaram, 85 casos de câncer aconteceram pelo cigarro

→ **RISCO ATRIBUÍVEL POPULACIONAL (RAP):** incidência na população – incidência nos não expostos

Interpretação: em prova é cobrado o RAP%

→ **RISCO ATRIBUÍVEL POPULACIONAL PERCENTUAL (RAP%) OU FRAÇÃO ATRIBUÍVEL POPULACIONAL (FAP):** incidência na população – incidência nos não expostos/incidência na população ("o papa não é pop, é rap")

Interpretação: o cigarro foi responsável por 90% dos casos de câncer na população. Se o RAP% é de 90%, eu reduzo em 90% a chance de câncer na população se eu retirar o cigarro.

Então...

- **Câncer nos que fumaram** = **RAF**
- **Câncer na população** = **RAP% (FAP)**
- **Coorte** é o **grande estudo que define risco!**

$$RR = \frac{\text{INCIDÊNCIA EXPOSTOS}}{\text{INCIDÊNCIA NÃO EXPOSTOS}}$$

RAF = INCIDÊNCIA EXPOSTOS – INCIDÊNCIA NÃO EXPOSTOS

RAP = INCIDÊNCIA POPULAÇÃO– INCIDÊNCIA NÃO EXPOSTOS

$$RAP\% = \frac{\text{INCIDÊNCIA POPULAÇÃO – INCIDÊNCIA NÃO EXPOSTOS}}{\text{INCIDÊNCIA POPULAÇÃO}}$$

CASO-CONTROLE

	C/Silicose	S/Silicose	Total
C/Jateam.	100	300	400
S/Jateam.	20	480	500
Total	120	780	900

Medida de associação:
ODDS RATIO:
A x D / B x C

Qual é mesmo a medida de frequência? NINGUÉM USA!

E qual a medida de associação?

→ **ODDS-RATIO** ("razão das chances")

- Fórmula: **AD/BC** ("peixinho" ou "antes da doença/busca condições")
- É a mesma interpretação do risco relativo, mas...
  - Risco relativo: DEFINE o risco
  - **ODDS-RATIO: ESTIMA o risco**

$$\text{ODDS RATIO} = \frac{A \times D}{B \times C}$$

Interpretação: quem foi exposto ao jateamento de areia no passado teve um risco 8x maior de, hoje, estar doente, do que a pessoa que não foi exposta.

ENSAIO CLÍNICO

Medida de frequência? INCIDÊNCIA

	C/doença	S/doença	Total
Droga	15	85	100
Placebo	20	80	100
Total	35	165	200

Medidas de associação:
RR = Ie/Iñe
RRR = 1 - RR
RAR = Imaior – Imenor
NNT = 1/RAR

E quais as medidas de associação?

→ **RISCO RELATIVO (RR):** incidência de doença nos expostos (medicamento)/incidência de doença nos não expostos (placebo)

Intepretação: também é chamada de razão das incidências ou relação dos riscos. Se a RR é 0,75, a redução de risco é de 25%!

→ **REDUÇÃO DO RISCO RELATIVO (RRR):** 1 – RR

Interpretação: quem recebeu a nova droga teve um risco 25% menor de adoecimento em relação à quem não recebeu (grupo controle). Representa o conceito de **EFICÁCIA ou EFETIVIDADE!**

"Se pedir para calcular eficácia ou efetividade, calcule o risco relativo para estabelecer a RRR!"

→ **REDUÇÃO ABSOLUTA DO RISCO (RAR):** incidência 'maior' – incidência 'menor' ("Rar")

Interpretação: de cada 100 pacientes tratados nos dois grupos, o grupo da droga adoeceu 5% a menos que o grupo controle

→ **NUMERO NECESSÁRIO AO TRATAMENTO (NNT):** 1/RAR ("nº contrário ao tratamento")

Interpretação: é o inverso do RAR! Eu preciso tratar 20 pacientes com essa nova droga para prevenir um caso de adoecimento.

RR = INCIDÊNCIA MEDICAMENTO/INCIDÊNCIA PLACEBO

RRR = 1 - RR

RRA = INCIDÊNCIA 'MAIOR' – INCIDÊNCIA 'MENOR'

NNT = 1/RAR

ATENÇÃO AO CONCEITO DE PROVA!
EFICÁCIA/EFETIVIDADE da droga = **RRR**

EFICIÊNCIA da droga = **NNT + relação custo-benefício**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Como interpretar os resultados?

RR, OR ou RP IGUAL A 1	**SEM ASSOCIAÇÃO** Não há associação entre o fator e a doença.
MAIOR QUE 1	**FATOR DE RISCO** Quem foi exposto ao fator teve um risco maior.
MENOR QUE 1	**FATOR PROTETOR** Quem foi exposto ao fator teve um risco menor.

FICA LIGADO!

Estudo	Frequência	Associação	Estatística
Transversal	Prevalência	Razão de Prevalência	Erro sistemático Seleção Aferição Confusão
Caso-Controle	X	Odds Ratio	
Coorte	Incidência	Risco Relativo	Erro aleatório P < 0,05 (5%) IC 95%
Ensaio	**Incidiência**	**RR/RRR RAr/NNT**	

E em relação à ESTATÍSTICA?

Existem 2 maneiras de a gente errar um estudo: de forma aleatória (ao acaso) ou sistemática (viés).

→ ERRO ALEATÓRIO:

- **P < 0,05 (5%)** = IC de 95% (estudo estatisticamente confiável)
- **P > 0,05 (5%)** = IC < 95% (estudo estatisticamente não confiável)

→ ERRO SISTEMÁTICO (VIÉS):

- **SELEÇÃO (BERKSON):** não se selecionou adequadamente os pacientes, não houve randomização adequada
- **AFERIÇÃO:** coleta de dados de maneira inadequada
- **CONFUSÃO:** outros fatores interferem no desfecho
- **MEMÓRIA:** o doente refere melhor os dados do passado que o ñ doente
- **INTERVENÇÃO:** ter certeza que houve melhora pela droga e não por outro fator (placebo/Hawthorne). Por isso é importante ter um grupo controle.
- **PUBLICAÇÃO:** tendência para publicar estudos com resultados positivos

Então...

- **Estudo com pouco erro aleatório = ESTUDO PRECISO/CONFIÁVEL**
- **Estudo com pouco erro sistemático (viés) = ESTUDO VÁLIDO/ACURADO**

Finalizando...

- **O RISCO RELATIVO DEVE SER ENCONTRADO SEMPRE (95X/100X) NA MESMA ASSOCIAÇÃO →** "sempre fator de risco ou sempre fator protetor".
- **O INTERVALO DE CONFIANÇA É AVALIADO POR TESTES ESTATÍSTICOS** (ex: qui-quadrado)! Ninguém repete um estudo 100 vezes...

INTERPRETANDO O INTERVALO DE CONFIANÇA...

- ✓ **Estudo 1:** RR = 3 (IC 95% 2,1 - 4,3)
- ✓ **Estudo 2:** RR = 5 (IC 95% 0,8 - 4,2)
- ✓ **Estudo 3:** RR = 6 (IC 95% 3,4 - 9,2)

Primeira pergunta: em qual estudo posso confiar? 1 e 3!
Malandragem de prova: olhar só o parêntese! Se variou para mais ou para menos de 1, não confia! E se variar de 1 e 8,4? Também não confia! Se tem '1' é porque não houve associação! Tem que ser sempre maior do que 1 ou sempre menor do que 1!

Segunda pergunta: qual o estudo mais preciso? 1!
É o que tem o intervalo de confiança mais estreito!

Terceira pergunta: qual estudo usou mais gente? 1
Se o intervalo de confiança é mais estreito, provavelmente o estudo tem mais gente!

Quarta pergunta: existe diferença estatística entre os estudos 1 e 3? Não!
Para eu dizer que o estudo 3 é melhor que o 1 (que houve diferença estatística), esse estudo 3 deve ser melhor e sempre se manter melhor! Não pode haver sobreposição em nenhum valor entre o IC de um e o IC de outro! A variação do IC sempre tem que ser maior para afirmar isso!

Outro exemplo...

- ✓ **Estudo 1:** RR = 3 (IC 95% 2,1 - 4,3)
- ✓ **Estudo X:** RR = 6 (IC 95% 4,6 - 6,8)

Quinta pergunta: existe diferença estatística entre o estudo 1 e o estudo X? Sim! Não houve sobreposição de valores no IC! A variação do IC do estudo X foi maior e sempre se manteve maior!

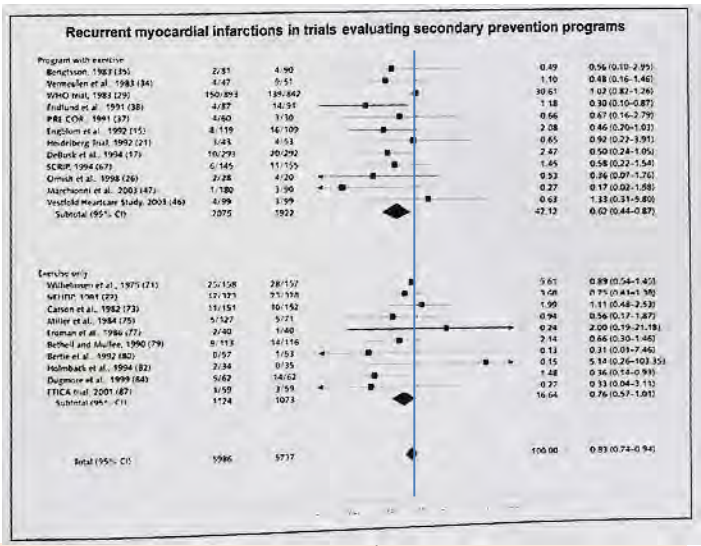
REVISÃO SISTEMÁTICA

- **Unidade de análise**: estudos de coorte, ensaio...
- Pode ser **QUALITATIVA** (pouco importante para a prova) ou **QUANTITATIVA/METANÁLISE** ("integra os dados de vários estudos e estabelece uma conclusão")

A revisão é denominada 'revisão sistemática qualitativa' quando a informação obtida a partir dos estudos incluídos na revisão **NÃO É SUSCEPTÍVEL À ANÁLISE ESTATÍSTICA**. Quando os trabalhos incluídos na revisão sistemática permitem realizar uma **SÍNTESE ESTATÍSTICA DA EVIDÊNCIA GERADA**, trata-se de uma **REVISÃO SISTEMÁTICA QUANTITATIVA OU METANÁLISE.**

METANÁLISE: tipo de revisão sistemática quantitativa = "método estatístico para integrar o resultado dos estudos"

- **2 problemas metodológicos: VIÉS DE PUBLICAÇÃO** (tendência para publicar estudos com resultados positivos) e **DIVERGÊNCIA ENTRE OS VÁRIOS ESTUDOS.**
- **Vantagens: CAPACIDADE DE SÍNTESE DE INFORMAÇÃO. BARATOS, RÁPIDOS E "FÁCEIS DE EXECUTAR"**



A **linha** na foto representa o **número 1**! À **direita**, temos o que é **risco** e à **esquerda** o que é **proteção**! O **quadrado preto** ("corpo do avião") é o **RR** do estudo e os **traços laterais** ("asa do avião") são o **intervalo de confiança**! Ou seja, se o 'avião' cruzar a linha do 1, eu não confio no estudo! Na imagem, o único estudo confiável é o quarto! A **integração dos resultados** é representada pelo **losango** ("diamante negro").

NÍVEL DE EVIDÊNCIA DE OXFORD

- ✓ **Ia:** revisão sistemática de ensaio clínico
- ✓ **Ib:** ensaio clínico
- ✓ **IIa:** revisão sistemática de coorte
- ✓ **IIb:** coorte
- ✓ **IIc:** ecológico
- ✓ **IIIa:** revisão sistemática de caso-controle
- ✓ **IIIb:** caso-controle
- ✓ **IV:** série de casos
- ✓ **V:** opinião de especialista

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

2. Testes Diagnósticos

TABELA PADRÃO PARA INTERPRETAÇÃO:

	Adoeceram	Ñ adoeceram	Total
Teste Positivo	A (VP)	B (FP)	A + B
Teste Negativo	C (FN)	D (VN)	C + D
Total	A + C	B + D	A + B + C + D

A = VERDADEIRO POSITIVO — **A + C = TODOS OS DOENTES**
B = FALSO POSITIVO — **B + D = TODOS OS NÃO DOENTES**
C = FALSO NEGATIVO — **A + B = TODOS COM TESTE (+)**
D = VERDADEIRO NEGATIVO — **C + D = TODOS COM TESTE (-)**

Quais as principais características dos testes diagnósticos?

(1) ACURÁCIA:

$$\frac{VP + VN}{VP + FP + VN + FN} \qquad \frac{A + D}{A + B + C + D}$$

- Corresponde a **PROPORÇÃO DE ACERTOS DO TESTE!**

"De todas as vezes que testou, quantas acertou?"

(2) SENSIBILIDADE:

$$\frac{VP}{VP + FN} \qquad \frac{A}{A + C}$$

- Corresponde a **CAPACIDADE DO MEU TESTE EM DETECTAR OS DOENTES**

"Capacidade de detectar os verdadeiros positivos entre os doentes")

- Olhar sempre para a **COLUNA 1!**
- **TESTE MUITO SENSÍVEL = POUCO FALSO NEGATIVO!**
- Sensibilidade + falsos negativos = 100% dos doentes
- Teste muito sensível **EXCLUI A DOENÇA!**
- Ótimo para usar como **TRIAGEM.**

(3) ESPECIFICIDADE:

$$\frac{VN}{FP + VN} \qquad \frac{D}{B + D}$$

- Corresponde a **CAPACIDADE DO MEU TESTE EM DETECTAR OS NÃO DOENTES**

"Capacidade de detectar os verdadeiros negativos entre os não doentes"

- Olhar sempre para a **COLUNA 2!**
- **TESTE MUITO ESPECÍFICO = POUCO FALSO POSITIVO!**
- Especificidade + falsos positivos = 100% dos doentes
- Teste muito específico **CONFIRMA A DOENÇA!**
- Ótimo para usar como **CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA** (e assim evitar situações de trauma psicológico e iatrogenia com diagnóstico errôneo)

Então...

- **Quando pedir um teste muito sensível?**
  - ✓ Quando eu quero **EVITAR FALSO NEGATIVO** (ex: doenças muito letais, avaliação de bolsas de sangue)

- **Quando pedir um teste muito específico?**
  - ✓ Quando eu **quero EVITAR FALSO POSITIVO** (ex: situações em que o resultado positivo gere dano psicológico/iatrogênico).

Entendendo...

- **TESTES MUITO SENSÍVEIS**
  - ✓ Menos falso negativo = **EXCLUI a doença** = usados em **TRIAGEM/SCREENING/RASTREIO**

- **TESTES MUITO ESPECÍFICOS**
  - ✓ Menos falso positivo = **CONFIRMA a doença** = usado para **CONFIRMAÇÃO**

Exercitando...

Se o ponto de corte para diagnóstico de DM é uma Hb glicada de 6,5%, o que acontece com sensibilidade e especificidade se eu diminuir esse ponto de corte para 6%? **↑S e ↓E!**

Então quer dizer que sempre que eu diminuir o valor de corte de uma determina doença, eu sempre vou aumentar a sensibilidade e diminuir a especificidade? NÃO!

→ **DIMINUIÇÃO DO VALOR DE CORTE + DOENÇA DIAGNOSTICADA 'DO PONTO DE CORTE PARA CIMA'** = ↑S e ↓E

→ **DIMINUIÇÃO DO VALOR DE CORTE + DOENÇA DIAGNOSTICADA 'DO PONTO DE CORTE PARA BAIXO'** = ↓S e ↑E

E se em vez de DM a situação a ser diagnosticada for 'deficiência de ácido fólico e anemia megaloblástica'? O diagnóstico vai ocorrer do ponto de corte para baixo! Cuidado!

ATENÇÃO! Se S = 90%, qual a taxa de falso negativos? 10%! Se E = 85%, qual a taxa de falso positivos? 15%!

(4) VALOR PREDITIVO POSITIVO:

$$\frac{VP}{VP + FP} \qquad \frac{A}{A + B}$$

- Corresponde aos **ACERTOS NOS RESULTADOS POSITIVOS!**
- Olhar para a **LINHA 1!**

(5) VALOR PREDITIVO NEGATIVO:

$$\frac{VN}{FN + VN} \qquad \frac{D}{C + D}$$

- Corresponde aos **ACERTOS NOS RESULTADOS NEGATIVOS!**
- Olhar para a **LINHA 2!**

ATENÇÃO!

- **Sensibilidade e especificidade** são características próprias e inerentes ao estudo! **NÃO VARIAM COM PREVALÊNCIA!**

- **Valor preditivo: VARIA COM A PREVALÊNCIA!**
  - ✓ ↑ Prevalência: ↑ VPP e ↓VPN (ex: prostitutas x HIV)
  - ✓ ↓ Prevalência: ↓VPP e ↑VPN (ex: freiras x HIV)

- **Prevalência** = probabilidade **PRÉ-TESTE**
- **Valor preditivo** = probabilidade **PÓS-TESTE**

Raciocinando...

- **QUANDO MAIS SENSÍVEL:**
  - ✓ **Menos falso negativo: MAIOR VPN!**
  - ✓ **Mais falso positivo: MENOR VPP!**
- **QUANTO MAIS ESPECÍFICO:**
  - ✓ **Menos falso-positivo: MAIOR VPP!**
  - ✓ **Mais falso-negativo: MENOR VPN!**

↑SENSIBILIDADE = EXCLUO A DOENÇA = ↑VALOR PREDITIVO NEGATIVO!

↑ESPECIFICIDADE = CONFIRMO A DOENÇA = ↑VALOR PREDITIVO POSITIVO!

- **QUANTO MAIOR A SENSIBILIDADE, MENOR A ESPECIFICIDADE E VICE-VERSA!**

Resumindo o que falamos até aqui...

COLUNA 1	SENSIBILIDADE
COLUNA 2	ESPECIFICIDADE
LINHA 1	VALOR PREDITIVO POSITIVO
LINHA 2	VALOR PREDITIVO NEGATIVO

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

RAZÃO DE VEROSSIMILHANCA ("LINKELIHOOD RATIO [LR]")

É a chance de um determinado resultado em pessoas doentes, divididos por essa mesma chance em pessoas não doentes.

	Adoeceram	Ñ adoeceram	Total
Teste Positivo	A	B	A + B
Teste Negativo	C	D	C + D
Total	A + C	B + D	A + B + C + D

POSITIVA: chance de um teste ser positivo em doentes em comparação com não doentes.

$$\frac{A}{A+C} \rightarrow \text{SENSIBILIDADE}$$

$$\frac{B}{B+D} \rightarrow \text{1 - ESPECIFICIDADE}$$

NEGATIVA: chance de um teste ser negativo em doentes em comparação com não doentes.

$$\frac{C}{A+C} \rightarrow \text{1 - SENSIBILIDADE}$$

$$\frac{D}{B+D} \rightarrow \text{ESPECIFICIDADE}$$

TESTES MÚLTIPLOS

TESTES EM SÉRIE

"Um teste após o outro, se houver necessidade"

AUMENTAM A ESPECIFICIDADE (↑VPP) DA ESTRATÉGIA

"Ex: TEP (doppler MMII > TC de tórax > Arteriografia pulmonar)!"

TESTES EM PARALELO

"Vários testes ao mesmo tempo"

AUMENTAM A SENSIBILIDADE (↑VPN) DA ESTRATÉGIA

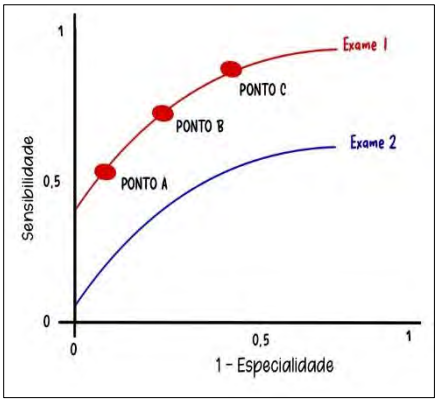
"Ex: GNPE/febre reumática (ASLO + anti-DNAse B + anti-hialuronidase)"

Entendendo...

- **SE DOENÇA MUITO LETAL OU PESSOA MORA LONGE: TESTE EM PARALELO!** Eu preciso realizar os testes de uma vez ou confirmar a doença rapidamente!

OBS: OS TESTES EM SÉRIE SÃO MENOS CUSTOSOS!

CURVA ROC



Quanto mais superior: mais sensível

Quanto mais para a esquerda: mais específico

Exame com mais acurácia: "exame que apresenta **MAIOR ÁREA ABAIXO DA CURVA**" **(MAIS PRÓXIMO DO CANTO SUPERIOR ESQUERDO)**

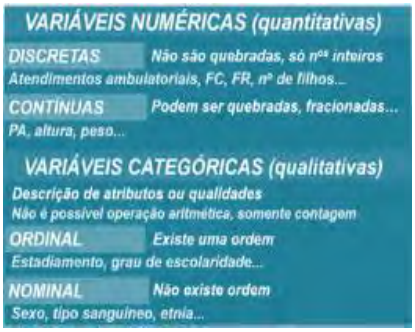
QUANTO MAIS ALTO, MAIS SENSÍVEL. QUANTO MAIS SUPERIOR, MAIS SENSÍVEL. E esse '1 – especificidade'? Isso me indica que 'especificidade + alguma coisa = 100%'. O que seria esse 'alguma coisa'? As taxas de falsos positivos! Sim... Mas, e aí? Isso é sinal que a linha horizontal representa justamente a taxa de falso positivos! Se é de 10%, sinal que a especificidade é 90%! Se é de 30%, a especificidade é de 70%!

ENTENDENDO!

- Maior acurácia: exame 1
- Mais específico: ponto A
- Mais sensível: ponto C
- Mais falso positivo: C

TESTES ESTATÍSTICOS

UMA VISÃO SOBRE OS TESTES ESTATÍSTICOS ***(atenção para UNIFESP)...***



"Quando a gente fala de uma VARIÁVEL qualquer que vamos utilizar no estudo, ela pode ser, inicialmente, vamos dizer assim, uma **DEPENDENTE ou INDEPENDENTE**. Para a gente desenvolver a doença, ela tem que depender de um fator de risco! Então, podemos concluir, dessa forma, que a **variável INDEPENDENTE = FATOR DE RISCO** e a **variável DEPENDENTE = DOENÇA.**"

"Aprofundando um pouco mais: as variáveis do nosso estudo (tirando esse negócio de dependente e independente) podem ser **NUMÉRICAS** (quantitativas) ou **CATEGÓRICAS** (qualitativas)."

"As variáveis numéricas podem existir de duas maneiras: podem ser discretas ou contínuas. As discretas são aquelas que não aceitam quebra. Como assim? Não existe, por exemplo, você atender 12,5 pacientes em um dia, ou ter uma frequência cardíaca de 78,5 bpm, frequência respiratória de 16,5 rpm. São variáveis que não 'quebram'! São apenas números inteiros!"

"As variáveis contínuas são aquelas que aceitam número fracionário! Aceitam uma 'quebra', qualquer valor entre um número e outro. Por exemplo, a pessoa pode pesar 68,5kg, medir 1,74m..."

"A variável numérica é um número... A variável categórica é uma característica que a pessoa tem! Também podem existir de duas maneiras: pode ser de forma ordinal ou nominal. A variável ordinal segue uma sequência, segue uma ordem! Exemplo: um estadiamento qualquer que você colocou, um grau de escolaridade... Segue uma ordem! A variável nominal, como por exemplo, sexo, etnia, tipo sanguíneo, não segue, a princípio, uma ordem. É só uma característica, mas sem uma ordem, uma sequência específica!"

"E por que eu tô dizendo isso? Porque em um estudo, dependendo do tipo de variável que você utilizou, nós vamos ter diferentes testes estatísticos!"

"A gente usa o teste qui-quadrado quando temos a união de duas variáveis categóricas. Exemplos: diabetes x etnia; sexo x diabetes; sexo x QI; etnia x escolaridade. É o conhecido '**TESTE QUI-TEGÓRICO'**. Agora... Como curiosidade, uma variação do teste qui-quadrado é o teste de Fisher, utilizado, entretanto, para amostras pequenas, mas também trabalhando com 2 variáveis categóricas."

O teste t de student, a gente pode guardar como se o 't' fosse o número '1'. Como assim? **O 'student' seria uma variável categórica e o '1' seria uma variável numérica**. Esse teste, portanto, utiliza uma variável numérica e uma categórica. Exemplo: PA x diabetes. Como variação, temos o teste ANOVA, utilizado quando a variável categórica apresenta mais de 2 níveis. Por exemplo: PA x etnias (brancos, negros, partos, etc). O diabético, por exemplo, ou é diabético, ou é não diabético (são apenas 2 níveis).

"O teste de correlação é quando você utiliza somente variáveis numéricas! Exemplo: peso x PA (usa, por exemplo, o coeficiente de Pearson). O teste de regressão (só para ouvir falar) é a expressão matemática da correlação que você utilizada."

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

MEDIDAS DE SAÚDE COLETIVA, TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA E EPIDEMIOLÓGICA

1. Indicadores de Saúde

Objetivo:

- Entender as **CONDIÇÕES DE SAÚDE DE UMA DETERMINADA POPULAÇÃO**

Tipos:

- **ABSOLUTOS:** administração de recursos
- **RELATIVOS:** frações/permitem comparações através de coeficientes e índices

Coeficiente (ou Taxa): avalia **RISCO** (numerador ≠ denominador)

- **Exemplo:** Nº óbitos > 50 anos/População > 50 anos

Índice: avalia **PROPORÇÃO** (numerador = denominador)

- **Exemplo:** Nº óbitos > 50 anos/Nº total de óbitos

COEFICIENTES/TAXAS

1) MORBIDADE: risco da **POPULAÇÃO ADOECER**
2) MORTALIDADE: risco da **POPULAÇÃO MORRER**
3) LETALIDADE: risco do **DOENTE MORRER**

Morbidade

Risco da população adoecer!
Avaliada pelos coeficientes de prevalência e incidência!

Coeficiente de Incidência → Nº de casos novos/população

- Bom para doenças **AGUDAS**
- Melhor para **DETERMINAR RISCO**

Coeficiente de Prevalência → Nº de casos/população

- Bom para doenças **CRÔNICAS**
- **AUMENTA COM: INCIDÊNCIA, TRATAMENTO QUE NÃO CURA e IMIGRAÇÃO DE DOENTES.**
- **DIMINUI COM: MORTE, CURA e EMIGRAÇÃO DE DOENTES**

(*) Interpretando...

Morte e Cura = "Defecção"

- ✓ Incidência = defecção: mantém
- ✓ Incidência > defecção: aumenta
- ✓ Incidência < defecção: diminui
- ✓ Droga que cura: diminui
- ✓ Droga que melhora/controla: aumenta

ATENÇÃO!
Quanto **MAIOR A INCIDÊNCIA, MAIOR A PREVALÊNCIA**
A **PREVALÊNCIA NEM SEMPRE É MAIOR QUE A INCIDÊNCIA**

Então...

PREVALÊNCIA = INCIDÊNCIA x DURAÇÃO (fórmula PID).

NÃO ESQUEÇA!

- Melhor parâmetro para doenças **AGUDAS: INCIDÊNCIA**
- Melhor parâmetro para doenças **CRÔNICAS: PREVALÊNCIA**

Mortalidade

Risco da população morrer!
Avaliada pelos coeficientes de mortalidade geral e específica

Coeficiente de **MORTALIDADE GERAL**

- **Nº de óbitos/população exposta ao risco x 1000**
- Não permite a comparação entre regiões diferentes/não permite avaliar qualidade de vida

Coeficiente de **MORTALIDADE ESPECÍFICA**

Na prova, temos que saber as causas maternas e infantis!

MORTALIDADE MATERNA

$$\frac{\text{Nº de óbitos por causas maternas (gravidez, parto ou 42 dias pós-parto)}}{\text{Nº de nascidos vivos}}$$

(Coeficiente de mortalidade específica por causa materna)

Pontos Fundamentais:
Sempre avaliar por 100.000 nascidos vivos
Os gemelares contrabalanceiam os natimortos

Pode ser subdivida em:

MORTE MATERNA DIRETA:

- Morte decorrente **DIRETAMENTE DA GRAVIDEZ, PARTO OU PUERPÉRIO**
- Exemplos: eclampsia, DPP, infecção puerperal, etc)

MORTE MATERNA INDIRETA:

- Morte decorrente de **DOENÇA PRÉVIA AGRAVADA PELA GRAVIDEZ, PARTO OU PUERPÉRIO**
- Exemplo: estenose mitral

CONCEITOS DE PROVA!

Morte materna direta é 10x mais frequente: **HIPERTENSÃO > HEMORRAGIA > INFECÇÃO.**

Causas acidentais ("violentas") sempre serão consideradas como causas EXTERNAS de morte. Não entram nesse contexto. **Exceção:** morte por abortamento, suicídio por psicose puerperal

A grande maioria dos óbitos maternos é por causas facilmente evitáveis (HAS > hemorragia > infecção) → por isso, acaba sendo um **EXCELENTE INDICADOR DE SAÚDE.**

O óbito materno é de **NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA!**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

MORTALIDADE INFANTIL

Nº de óbitos em < 1 ano

Nº de nascidos vivos

(Coeficiente de mortalidade específica por causa infantil)

Pontos Fundamentais:

- ✓ Sempre avaliar por 1.000 nascidos vivos
- ✓ Componentes da mortalidade infantil: neonatal (precoce e tardia), natimortos, perinatal e pós-neonatal (infantil tardia)
- ✓ Excelente indicador do nível de vida
- ✓ Mortalidade infantil também é de notificação compulsória

Subdivisões Importantes:

- ✓ **PERINATAL:** natimortos (> 22 sem) + < 7 dias/Nº de nascidos vivos (vivos + mortos)
  - **Não avalia NINGUÉM EM ESPECÍFICO**
  - **Para reduzir:** melhor assistência pré-natal, ao parto e ao RN
  - É a mais elevada no Brasil.
- ✓ **NATIMORTOS:** natimortos (> 22 sem)/nascidos vivos (vivos + mortos)
  - **Avalia o OBSTETRA**
- ✓ **NEONATAL (PRECOCE [< 7 dias] e TARDIA [7-28 dias]):** Nº óbitos < 28 dias/Nº nascidos vivos
  - **Avalia o PEDIATRA**
- ✓ **PÓS-NEONATAL (INFANTIL TARDIA):** Nº óbitos 28 dias até 1 ano/Nº de nascidos vivos
  - **Avalia o MEIO AMBIENTE**
  - **Para reduzir:** saneamento básico, estímulo ao aleitamento, vacinação adequada
  - Já diminuiu bastante, mas ainda está elevada.

Quais as causas mais comuns de mortalidade infantil?
AFECÇÕES PERINATAIS > MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS > DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS > DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS.

CONCEITO MUITO IMPORTANTE!

"**HOUVE REDUÇÃO DA MORTALIDADE PÓS-NEONATAL** e as poucas mortes que temos hoje se concentram no **período neonatal**, **ESPECIALMENTE O NEONATAL PRECOCE (primeira semana de vida)**."

Letalidade

Risco do doente morrer

- Nº de óbitos pela doença/Nº de pacientes com a doença
- Avalia a **GRAVIDADE** da doença
- Raiva: letalidade de 100%
- Escabiose: 0%
- Pode variar de **0-100%. NÃO É FIXA!**

ÍNDICES

Avaliam proporções

Nº de óbitos por idade, causas

Nº total de óbitos

MORTALIDADE PROPORCIONAL POR IDADE

- **Nº de óbitos ≥ 50 anos/Nº total de óbitos** = razão de mortalidade proporcional ou **ÍNDICE DE SWAROP-UEMURA**
  - Excelente indicador do nível de vida e permite comparar uma região com a outra!

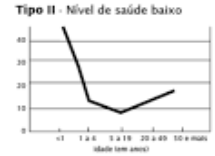
1º nível (desenvolvido)	**ISU ≥ 75%**
2º nível	**ISU 50-74%**
3º nível	**ISU 25-49%**
4º nível (subdesenvolvido)	**ISU < 25%**

Brasil: ISU aproximadamente 80% (país desenvolvido)
- Quanto maior o ISU, melhor = foge do padrão ("montanha russa")

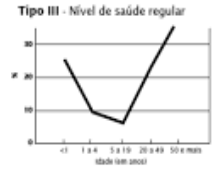
E as curvas de Nelson Moraes?

Tipo 1: nível de saúde **MUITO BAIXO**
- Morre muita criança e muito jovem
Ex: África = miséria/desnutrição/jovens na guerra
- N ou Z deitado

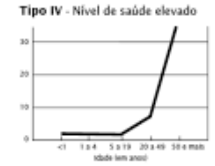
Tipo 2: nível de saúde **BAIXO**
- Morre muita criança
Ex: crianças frágeis
- L ou J invertido



Tipo 3: nível de saúde **REGULAR**
- Morre muito idoso e algumas crianças
- U ou V



Tipo 4: nível de saúde **ELEVADO**
- Só morre idoso
- J



"NELSON LEMBRA UM JEITO!"

DETALHE MUITO IMPORTANTE!

O NÚMERO E O RISCO REDUZIRAM, MAS A PROPORÇÃO DE MORTE NEONATAL AUMENTOU → "eu reduzi tanto o componente pós-neonatal que os poucos que morrem hoje se concentram no neonatal!"

A USP adora cobrar esse conceito.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

MORTALIDADE PROPORCIONAL POR CAUSAS

As causas são agrupadas por grupos de doenças: CID-10

Brasil: **cir**culatórias > **câ**ncer > distúrbios **resp**iratórios > causas externas **(CIR-CA-RESP-CEX)**

- **ATENÇÃO!** Em 2020, devido a pandemia de COVID-19:
  CIRCULATÓRIAS > DIP > CÂNCER

Homens: circulatórias > câncer > causas externas **(CIR-CA-CEX)**

Mulheres: circulatórias > câncer > distúrbios respiratórios > distúrbios endócrinos > causas externas **(CIR-CA-RESP-END-SEX)**

CAUSAS EXTERNAS:

- **AGRESSÃO E HOMICÍDIO SÃO AS PRINCIPAIS CAUSAS** (!), por causa da maior frequência em **homens.**
- Em **mulheres**, as causas externas ocorrem mais por causa de **ACIDENTES DE TRÂNSITO.**

- **AS DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS (CIRCULATÓRIAS E NEOPLÁSICAS) SÃO AS QUE MAIS MATAM NO BRASIL** (ISU 76% e idosos morrem disso), **MAS DE 1-49 ANOS, O QUE MAIS MATA NO BRASIL SÃO AS CAUSAS EXTERNAS!**

Então...

→ **MENORES DE 1 ANO: AFECÇÕES PERINATAIS**

→ **1-49 ANOS: CAUSAS EXTERNAS** (agressão/homicídio)

→ **> 50 ANOS: DOENÇAS CRÔNICO-DEGENERATIVAS** (circulatórias e neoplásicas). **IAM É A PRINCIPAL CAUSA, SEGUIDO DE AVE!**

CARGA GLOBAL DE DOENÇA E DALY
(DISABILITY ADJUSTED LIFE YEARS)

O DALY é um dos indicadores usados nos estudos sobre a carga de doenças, aliando conhecimentos relativos à morbidade e à mortalidade, tendo a **EXPECTATIVA DE VIDA** como parâmetro vital para o seu cálculo.

Entendendo...

- **MORTALIDADE PRECOCE: redução da extensão de vida → anos de vida perdidos**
  - ✓ **Ex:** expectativa de vida aos 25 anos é de viver mais 50 anos. Se a pessoa morre, perde 50 anos de vida.

- **MORBIDADE PRECOCE: redução da qualidade de vida → anos vividos com incapacidade**
  - ✓ **Ex:** a pessoa acidenta aos 25 anos e fica paraplégica. Restam 50 anos x 0,5 = perde 25 anos por incapacidade.

- **DALY: CONSISTE NA SOMA DOS DOIS CONCEITOS!** Anos potenciais de vida perdidos ajustados por incapacidade → **anos de vida perdidos + anos vividos com incapacidade**

E ONDE SE REGISTRAM TODAS ESSAS INFORMAÇÕES?

Através dos **SISTEMAS DE INFORMAÇÃO!**

SISTEMAS DE INFORMAÇÃO

SINASC: SI dos nascidos vivos
- Alimentado pela declaração de nascidos vivos

SIM: SI de mortalidade
- Alimentado pela declaração de óbito

SINAN: SI nacional dos agravos de notificação
- Alimentado pela notificação compulsória

SIAB: SI da atenção básica/vem substituído pelo e-SUS AB ("SUS eletrônico da atenção básica")
- Avalia: cadastro de famílias, condições de moradia e saneamento, situação de saúde, produção e composição das equipes de saúde.

SIH: SI hospitalar
- Alimentada pela AIH (Autorização de Internação Hospitalar)
- Não é alimentado pelo setor privado que não está ligado ao SUS
- Avalia pagamentos de procedimentos

2. Transição Demográfica Brasileira

- ↓ Fecundidade (Nº nascidos vivos/Nº mulheres em idade fértil)
- ↓Mortalidade geral
- ↑Expectativa de vida
- ↑Índice de envelhecimento (Nº idosos ≥ 60ª/Nº jovens ≤ 15 anos)

A evolução...

- **ESTREITAMENTO DA BASE** (↓fecundidade)
- **ALARGAMENTO DO ÁPICE** (↓mortalidade + ↑expectativa de vida + envelhecimento populacional)
- **"PÊRA → MAÇÃ"**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3. Transição Epidemiológica Brasileira

"Substituição das causas transmissíveis pelas não transmissíveis!"

- ↓ DIP
- ↑ Doenças crônico-degenerativas
- ↑ Causas externas

BRASIL = TRIPLA CARGA DE DOENÇAS
("resquício de doença transmissível")

BRASIL HOJE!

- **QUEDA FECUNDIDADE**
- **QUEDA MORTALIDADE**
- **AUMENTO ESPERANÇA DE VIDA**
- **AUMENTO ÍNDICE DE ENVELHECIMENTO**

FICA LIGADO – CONCEITOS IMPORTANTES!

- **ÍNDICE DE MORTALIDADE INFANTIL:** necessidade de informações somente do **SIM**

- **MORBIDADE:** P = IxD. Na raiva, constrói com **SINAN E IBGE**

- **MORTALIDADE GERAL:** "aspone". Constrói com **SIM E IBGE**

- **CMM E CMI:** constrói com **SIM E SINASC**

- **LETALIDADE** avalia a gravidade da doença. Na raiva, constrói com **SIM E SINAN**

- Para construir **OS ÍNDICES DE MORTALIDADE**. Somente o **SIM**

- **CARGA GLOBAL DE DOENÇA**: o Brasil apresente **TRIPLA CARGA**

- **DALY** mistura extensão da vida (anos de vida perdidos) e qualidade de vida (anos vividos de incapacidade). Reflete **MORBI-MORTALIDADE** (↑ sensível)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

DECLARAÇÃO DE ÓBITO, ÉTICA, VIGILÂNCIA DA SAÚDE, PREVENÇÃO E TRABALHADOR

1. Declaração/Atestado de Óbito

Formado por 9 blocos, 59 variáveis e 3 vias

Qual a diferença para certidão de óbito?

- **DECLARAÇÃO**: feita em 3 vias
  - ✓ Branca: vai para a secretaria de saúde alimentar o SIM
  - ✓ Amarela: fica com um familiar
  - ✓ Rosa: fica no prontuário/lugar que a pessoa morreu

- **CERTIDÃO**: documento jurídico, emitido pelo Cartório de Registro Civil, após o registro do óbito (necessário para o sepultamento)

Inclusive...

- ✓ **CREMAÇÃO:** 2 médicos precisam assinar
- ✓ **SEPULTAMENTO:** basta 1 médico assinar

QUANDO PREENCHER?

EMISSÃO OBRIGATÓRIA

- Em **TODOS OS ÓBITOS (NATURAL OU VIOLENTO)**
- Quando a criança **NASCER VIVA E MORRER LOGO APÓS O NASCIMENTO**, independente da duração da gestação, do peso do RN e do tempo que tenha permanecido vivo
- No **ÓBITO FETAL**, se a gestação teve:
  - ✓ Duração igual ou superior a **20 semanas**, e/ou
  - ✓ Feto com peso igual ou superior a **500 gramas**, e/ou
  - ✓ Estatura igual ou superior a **25 cm**

EMISSÃO NÃO OBRIGATÓRIA/FACULTATIVA

- **NO ÓBITO FETAL**, se a gestação teve:
  - ✓ Duração menor que 20 semanas +
  - ✓ Feto com peso menor que 500 gramas +
  - ✓ Estatura menor que 25 cm
- **PEÇAS ANATÔMICAS AMPUTADAS SEPULTADAS:** pode assinar em um documento timbrado (não chega a ser declaração de óbito)

QUEM DEVE PREENCHER?

MORTE NATURAL

(causa básica é uma doença ou estado mórbido)

- **COM assistência médica**: médico PSF, médico particular, médico da ambulância, plantonista, substituto. O **MÉDICO PREENCHE**.
- **SEM assistência médica:** se ninguém prestava (PSF, particular)... A **SVO PREENCHE**.
  - ✓ **Se não houver SVO**: **MÉDICO DO SERVIÇO PÚBLICO MAIS PRÓXIMO OU QUALQUER MÉDICO**
  - ✓ **Se não houver médico**: **2 TESTEMUNHAS + RESPONSÁVEL** (em cartório)

MORTE SUSPEITA/VIOLENTA/NÃO-NATURAL

(causa básica é causa externa ou suspeita)

- **Com IML:** **MÉDICO LEGISTA DO IML**
- **Sem IML:** **MÉDICO "PERITO"** eventual declarado por autoridade (juiz/delegado)

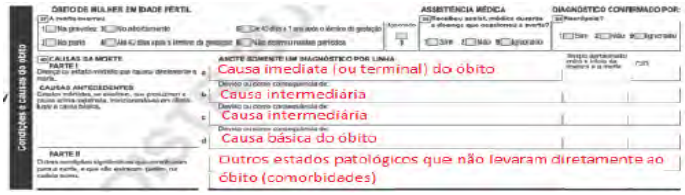
E nos casos de CREMAÇÃO?

- **Causa natural:** 2 médicos ou 1 médico legista
- **Não natural:** necessidade de autorização judicial

COMO PREENCHER?

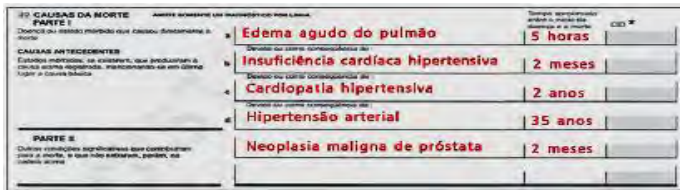
DOCUMENTO

- O médico não preenche o CID
- Preencher as causas da morte, e o tempo aproximado entre o início da doença e a morte



PREENCHIMENTO

- **Causa terminal/imediata:** primeiro retângulo. Ocorre imediatamente antes da morte.
- **Causa básica de óbito:** é aquela que inicia a cadeia de eventos que culmina no óbito. É o último retângulo a ser preenchido.



DETALHES IMPORTANTES!

- **EVITAR TERMOS VAGOS** (PCR, disfunção múltipla de órgãos)
- **COMEÇAR A PREENCHER DE BAIXO PARA CIMA**
- Se for o caso... **NA CAUSA BÁSICA NUNCA SE COLOCA O PROCEDIMENTO CIRÚRGICO, MAS A INDICAÇÃO DO PROCEDIMENTO**

2. Ética Médica

BIOÉTICA

- ✓ **BENEFICÊNCIA:** fazer o bem...
- ✓ **NÃO MALEFICÊNCIA:** não fazer o mal... (prevenção 4ª)
- ✓ **AUTONOMIA:** liberdade de decisão própria/privacidade
- ✓ **JUSTIÇA:** tratar de forma justa (igualdade/equidade)

ERRO MÉDICO

- ✓ **NEGLIGÊNCIA:** não faz o que deveria ter sido feito (omisso) → atenção
- ✓ **IMPRUDÊNCIA:** faz o que não deveria ter sido feito (precipitado) → ponderação
- ✓ **IMPERÍCIA:** faz mal o que deveria ser bem feito (despreparado) → técnica

TANÁSIAS

- ✓ **ORTOTANÁSIA:** morte boa, autorizada no Brasil
- ✓ **DISTANÁSIA:** morte má, proibida no Brasil
- ✓ **EUTANÁSIA:** morte provocada, proibida no Brasil
- ✓ **MISTANÁSIA:** morte por negligência do Estado, morte miserável, infeliz e evitável. Proibida no Brasil
- ✓ **MORTE ASSISTIDA:** oferecer ao paciente os recursos necessários para que ele mesmo cause a própria morte

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

3. Vigilância da Saúde

Conceitos:

VIGILÂNCIA DA SAÚDE: controle de doenças transmissíveis e não transmissíveis com coleta de dados para ações de prevenção e controle. As doenças transmissíveis são as mais notificadas!

- **VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA:** avalia mudanças na saúde individual ou coletiva para providenciar intervenções necessárias
- **VIGILÂNCIA SANITÁRIA:** controle de insumos em geral (ANVISA)
- **VIGILÂNCIA AMBIENTAL:** ambiente (físico, psicológico e social): água, resíduos, vetores
- **VIGILÂNCIA DO TRABALHADOR:** promoção e proteção da saúde dos trabalhadores

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Objetiva **MANTER A SAÚDE CONTROLANDO DOENÇAS** através da **COLETA DE DADOS** para prevenção e controle de doenças e agravos através de laboratório, estudos, imprensa, população e **SISTEMAS DE INFORMAÇÃO.**

O município coleta os dados para ações de prevenção e controle através da **NOTIFICAÇÃO!**

NOTIFICAÇÃO

O que é?

- É a comunicação de um agravo a uma autoridade de saúde diante de uma **SIMPLES SUSPEITA.**
  - Exceção: tuberculose precisa de confirmação!

Quem deve notificar?

- Qualquer cidadão, mesmo na suspeita!
- Para o profissional de saúde é COMPULSÓRIA! Obrigatório!

Até quando notificar?

- Caráter normal/tradicional: até 7 dias
- Caráter imediato: até 24h

O que é notificado?

- Agravos nacionais e internacionais; estaduais e municipais; desconhecidos; surtos

PORTARIA DE NOTIFICAÇÃO

Estabeleceu a lista de doenças/agravos/eventos de saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional

- ✓ **São apenas doenças**? Não
- ✓ **E o que são agravos?** Dano a integridade do indivíduo por circunstâncias nocivas (acidentes, violência, intoxicações)
- ✓ **E eventos de saúde pública?** Surto, epidemia

- **Precisa de confirmação?** Não (embora algumas doenças precisem de confirmação segundo alguns documentos do MS, como TB. Existe uma briga na literatura quanto a isso)
- **A notificação é obrigatória?** Sim, para médicos, profissionais de saúde e responsáveis por estabelecimentos de saúde
- **E se o médico não fizer?** É crime
- **E estados e municípios?** Podem adicionar outros agravos
- **Frequência?** Semanal, imediata (24 horas)
- **E se não houver? NOTIFICAÇÃO NEGATIVA SEMANAL** = deve ser realizada informando que, na semana epidemiológica, não foi identificada nenhuma doença e nenhum agravo ou evento de saúde pública que conste na Lista de Notificação compulsória.
- **Notifica a quem?** MS, secretaria estadual de saúde, secretaria municipal de saúde
- **Existe unidade especifica onde se notifica só alguns agravos?** Unidade sentinela

ATENÇÃO!

Toda notificação deve ser sigilosa, exceto se houver risco para a comunidade.

CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO EM NOTIFICAÇÃO

- **MAGNITUDE**: frequência/importância nas pessoas acometidas
- **DISSEMINAÇÃO**: fonte de infecção ("capacidade de disseminação")
- **TRANSCEDÊNCIA**: gravidade/relevância social e econômica da doença
- **VULNERABILIDADE**: controlável/vulnerável às nossas ações
- **VIPS**
- **EPIDEMIAS/SURTOS/EVENTOS INESPERADOS**

AS SITUAÇÕES DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA

(1) DOENÇAS INTERNACIONAIS (VIPS E CPF)

- Internacionais: **V**aríola, **I**nfluenza, **P**oliomielite/PFA, **S**ARS pelo coronavírus* (VIPS)
  - (*) Inclusive síndrome gripal com suspeita de COVID-19
- Internacionais antigas: **C**ólera, **P**este, **F**ebre amarela (CPF)

(2) DOENÇAS PREVENIDAS POR VACINAÇÃO

- Tuberculose, hepatites virais (todas), difteria, tétano acidental ou neonatal, coqueluche, haemofilos forma invasiva, doença meningocócica (viral ou por haemofilos, por exemplo, não entra)/outras meningites, sarampo, rubéola, varicela grave/com óbito, síndrome gripal, diarreia aguda/SHU (rotavírus), doença pneumocócica forma invasiva, evento adverso grave pós-vacinação, febre amarela

DETALHES!

- Doença pneumocócica invasiva, diarreia aguda/SHU (rotavírus), síndrome gripal, varicela grave/com óbito e outras formas de meningite = apenas em **UNIDADES SENTINELAS!**
- Ca**X**umba é prevenida por vacinação, mas não é de notificação!

(3) SÍNDROMES FEBRIS

- **Com febre no nome:** febre tifoide, febre maculosa (qualquer ricketisiose), febre do Nilo ocidental (exceto febre reumática)
- **Mosquitos:** febre amarela, dengue, malária, chikungunya, zika
- **Ratos:** leptospirose, hantavirose
- Febre hemorrágica **emergente/reemergente:** arenavírus, ebola, marburg, lassa, febre purpúrica brasileira

DETALHES!

- Malária entra como notificação imediata, se fora da Amazônia
- Dengue, Chikungunya e Zika: entra como notificação imediata apenas se óbito ou Zika em gestante

(4) DOENÇAS ENDÊMICAS NO BRASIL

- Doença de chagas (aguda ou crônica), leishmaniose (tegumentar e calazar), esquistossomose, hanseníase, acidentes de trabalho (exposição a material biológico/grave/doença)
- Óbito materno/infantil
- Neoplasias
- Malformações congênitas

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

DETALHES!

- Acidente de trabalho com exposição a material biológico: caráter tradicional

- Chagas: somente forma aguda entra como imediata

- Doenças relacionadas ao trabalho: somente em **UNIDADES SENTINELA**

E: esquitossomose

N: neoplasias

D: doenças de Chagas (aguda/crônica)

E: "eu não tô sentindo": hanseníase

M: malformação congênita

I: infantil e materno (óbito)

C: calazar e tegumentar

A: acidente de trabalho

(5) DOENÇAS RELACIONADAS AO TERRORISMO (BAVT)

- **B**otulismo, **A**ntraz pneumônico, **V**iolência (qq uma), **T**ularemia

(6) DOENÇAS TRANSMITIDAS PELOS BICHOS LOUCOS

- Creutz-Feldt-Jacob (vaca louca), animais peçonhentos, peste (pulga louca), acidente com animal transmissor de raiva e raiva propriamente dita, toxoplasmose/ "gato louco" (somente se congênita/gestante), varíola dos macacos

(7) INTOXICAÇÕES EXÓGENAS POR SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS

- Agrotóxico, metal pesado (chumbo, mercúrio...), gás tóxico (benzeno)

(8) DOENÇAS QUE COMEÇAM COM SI

- Sífilis, SIDA/HIV, síndrome do corrimento uretral masculino, sinistra cólera, síndrome neurológica pós-infecção febril

DETALHES!

- Síndrome do corrimento uretral masculino e síndrome neurológica pós-infecção febril: somente em **UNIDADES SENTINELAS**

(9) RISCO A SAÚDE PÚBLICA

- Risco à Saúde Pública: eventos de saúde pública (surto ou epidemia, doença ou agravo de causa desconhecida, desastres)

B = bichos loucos

E = endêmicas

S = síndromes febris

T = terrorismo

E = exógenas

I = internacionais

R = risco à saúde pública

A = anticorpos (vacinas)

S = doenças com "SI"

PARA FIXAR... DOENÇAS DE NOTIFICAÇÃO IMEDIATA

- Doenças de agravo internacional: **VIPS E CPF**
- **TERRORISMO:** ABT + violência SEXUAL ou TENTATIVA DE SUICÍDIO
- **RAIVA** ou acidente com animais potencialmente transmissores
- **ACIDENTES DE TRABALHO** (qualquer tipo, exceto acidente com material biológico) e com animais **PEÇONHENTOS**
- Todas as **SÍNDROMES FEBRIS** citadas (**cuidado:** óbitos por dengue e malária fora da região amazônica), óbito por DCZ, Zika em gestante.
- Todas as **DOENÇAS PREVENÍVEIS POR VACINAÇÃO** citadas (exceto: hepatites virais e tuberculose = as duas primeiras)
- **DOENÇA DE CHAGAS AGUDA**
- **EVENTOS DE RISCO À SAÚDE PÚBLICA**

DETALHES!

- Só entra a violência **SEXUAL**, **SUICÍDIO** e contra **MULHER** ("violência SSM")

- Em síndromes febris, os óbitos por dengue e malária somente se ocorrerem **FORA DA REGIÃO AMAZÔNICA.**

- Tuberculose e hepatites virais não são de notificação imediata!

I: internacionais (VIPS)

M: mata todos (raiva ou acidente com animal transmissor)

E: eventos de risco à saúde pública

D: doença de Chagas AGUDA

I: internacionais antigas (CPF)

A: acidentes (trabalho, animais peçonhentos)

T: terrorismo (BAVT, suicídio)

A: anticorpos (doenças prevenidas por vacina, inclusive eventos adversos, exceto hepatites virais e tuberculose)

S: síndromes febris (todas citadas + óbitos por dengue e malária fora da região amazônica + óbitos por DCZ + Zika em gestantes)

PERCEBA!

Todas as doenças com quadro clínico mais arrastado, não tem necessidade de notificação imediata!

UNIDADES SENTINELA

- **VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO TRABALHADOR:** CA relacionado ao trabalho; dermatoses ocupacionais; LER/DORT; PAIR relacionada ao trabalho; pneumoconioses relacionadas ao trabalho e transtornos mentais relacionados ao trabalho

- **VIGILÂNCIA DE DOENÇAS DE TRANSMISSÃO RESPIRATÓRIA:** doença pneumocócica invasiva; SRAG e SG

- **VIGILÂNCIA DE DOENÇAS DE TRANSMISSÃO HÍDRICA E/OU ALIMENTAR:** rotavírus; doença diarreica aguda e síndrome hemolítica urêmica

- **VIGILÂNCIA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS:** síndrome do corrimento uretral masculino

Obs.: **EVENTO SENTINELA:** eventos que demonstram mal cuidado a saúde da população (ex: pessoas que morrem por caírem da maca internados, pessoas que morrem esperando cirurgia)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

4. Prevenção de Doenças

TEORIA DE LAEVELL E CLARK

"Dizem que a história natural das doenças envolve o AGENTE, o SUSCEPTÍVEL e o MEIO AMBIENTE. É dividido em períodos"

PERÍODO PRÉ-PATOGÊNICO (OU EPIDEMIOLÓGICO)

- Não houve interação entre o agente causador e o susceptível
- É onde atua a **PREVENÇÃO PRIMÁRIA**
- Relacionado com fatores ambientais, sociais, genética...

PERÍODO PATOGÊNICO

- Há interação entre o agente causador e o susceptível (ex: excesso de colesterol predispondo a DAC)
- Alterações bioquímicas, fisiológicas, histológicas: período de incubação
- Sinais e sintomas
- Defeitos permanentes/cronicidade
- É onde atua a **PREVENÇÃO SECUNDÁRIA**

PERÍODO PATOGÊNICO + DESENLACE

- Morte ou cura
- É onde atua a **PREVENÇÃO TERCIÁRIA**

Então...

PREVENÇÃO PRIMÁRIA = PERÍODO PRÉ-PATOGÊNICO

- Combate fatores de risco e reduz a incidência da doença!
- Promoção a saúde (primordial): se alimentar bem, cloração da água, moradia, higiene, áreas de lazer, atividade física, por exemplo. "Serve para qualquer coisa"
- Proteção específica: capacete, cinto de segurança, aconselhamento genético, vacina, controle de vetores, ácido fólico (gestação), EPI. "Serve para algo específico"

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA = PERÍODO PATOGÊNICO

- Reduz complicações e reduz a prevalência das doenças!
- Diagnóstico (rastreamento) e tratamento precoce: exames periódicos, inquéritos, isolamento de casos
- Limitação da invalidez: evitar sequelas

PREVENÇÃO TERCIÁRIA = PERÍODO PATOGÊNICO + DESENLACE

- Reabilitação, fisioterapia... A sequela já existiu! Busca reduzir o impacto dessa sequela na qualidade de vida.

PREVENÇÃO QUATERNÁRIA = EVITAR IATROGENIA

- Impedir a prevenção em excesso (ex: exames desnecessários, supermedicalização)
- "Menos é mais"

Antes de prosseguir...

GLOSSÁRIO DE TERMOS IMPORTANTES

- **CASO AUTÓCNE:** indivíduo que contraiu a doença onde foi feito o diagnóstico
- **CASO ALÓCTONE:** indivíduo que contraiu a doença em local distinto de onde foi feito o diagnóstico
- **CASO ÍNDICE:** primeiro caso de uma epidemia
- **INFECTIVIDADE:** capacidade do agente entrar, se multiplicar e transmitir para outro organismo
- **PATOGENICIDADE:** capacidade do agente causar doença
- **VIRULÊNCIA:** capacidade do agente levar a casos graves/fatais (coeficiente de letalidade avalia virulência)

5. Processo Epidêmico

Definições:

- **EPIDEMIA:** número de casos novos (incidência) ultrapassa o valor esperado*
- **ENDEMIA:** número de casos novos (incidência) está dentro do esperado* (obs.: não é o n° constante de casos)
- **SURTO:** número de casos novos (incidência) acima do esperado em uma localidade, em que as pessoas têm relação entre si

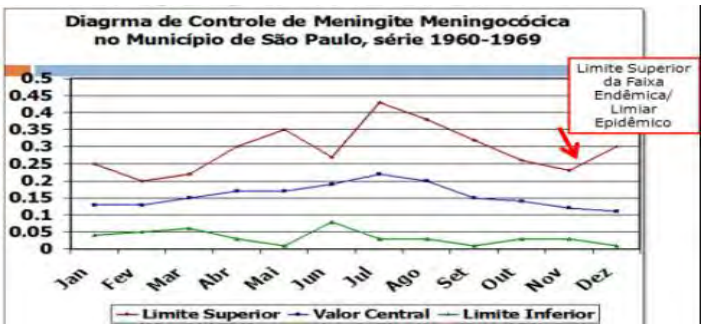
Epidemia x Endemia:

- Não depende do número de casos
- Depende do padrão esperado nos últimos 10 anos

(*) E como saber qual o esperado? Através do **DIAGRAMA DE CONTROLE!**

DIAGRAMA DE CONTROLE

Gráfico que expressa a incidência média mensal de uma doença ao longo dos últimos 10 anos



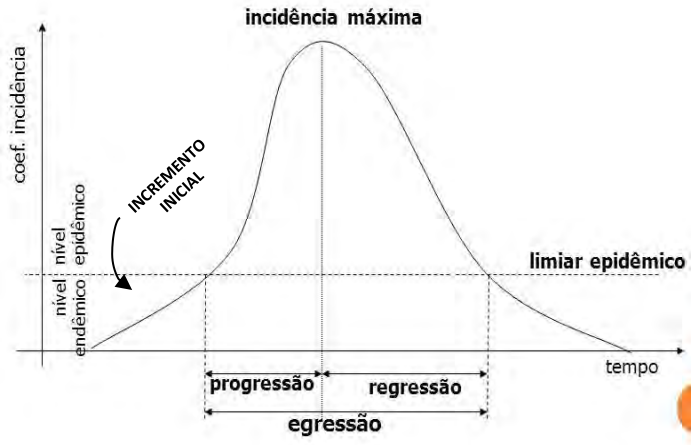
ATENÇÃO! Dentro da faixa endêmica, é possível que haja **VARIAÇÕES AO LONGO DO ANO** (que podem ser SAZONAIS, CÍCLICAS, etc). O importante é que não ultrapasse o limiar epidêmico e se mantenha na faixa endêmica!

- **LINHA DE CIMA:** limite superior endêmico (limiar epidêmico): representa +2 desvios padrão (máximo esperado) da incidência média da doença nos últimos 10 anos
- **LINHA DO MEIO:** variação de incidência
- **LINHA DE BAIXO:** incidência mínima da doença. Representa -2 desvios padrão (mínimo esperado) da incidência média da doença nos últimos 10 anos

Interpretando...

→ **Variação da Incidência:**

- **Dentro:** ENDEMIA
- **Acima**: EPIDEMIA
- **Abaixo**: DECRÉSCIMO ENDÊMICO



"A duração de uma epidemia é chamada de **EGRESSÃO EPIDÊMICA**, dividida nas fases de PROGRESSÃO e REGRESSÃO epidêmica (com a incidência máxima entre elas)."

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Os conceitos...

→ **ENDEMIA** = DENTRO do padrão esperado...
- Frequência constante, com variações cíclicas ou sazonais

→ **EPIDEMIA** = ACIMA do padrão esperado...
- Frequência crescente, ultrapassa o limiar epidêmico

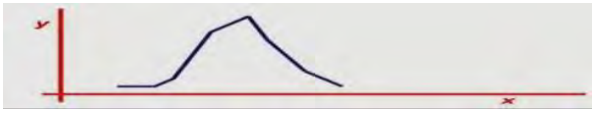
Classificação das Epidemias:

→ **Geográfica**

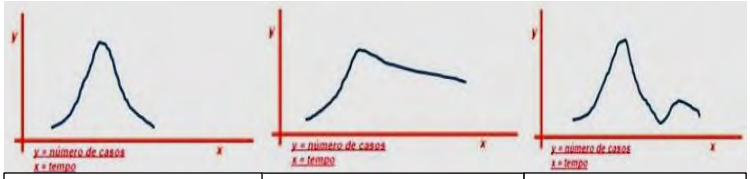
- **SURTO:** epidemia RESTRITA = casos com relação entre si ou área geográfica pequena (creche, escola, quartel)
- **PANDEMIA:** epidemia AMPLA = atinge vários países/mais de um continente

→ **Velocidade**

- **EXPLOSIVA/MACIÇA**

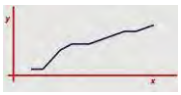


Mecanismo de transmissão: **fonte comum** (ar = legionela; água = cólera; alimento = "maionese")
Subtipos: por **fonte pontual**, por **fonte persistente** (exposição múltipla), com **casos secundários**



FONTE PONTUAL	FONTE PERSISTENTE	C/ CASOS 2º

- **PROGRESSIVA/PROPAGADA**



Mecanismo de transmissão: **pessoa-pessoa/vetor** (respiratória/sexual [gripe, meningite, TB, DST]; mosquito [dengue, febre amarela]).

6. Saúde do Trabalhador

ACIDENTES DE TRABALHO

Definição:
- Lesão, doença ou morte que leva à redução temporária ou permanente da capacidade de trabalho
- Trabalho formal e informal (maior risco) são contabilizados

Classificação:
- **TÍPICOS:** no local e no horário de trabalho
- **TRAJETO:** indo para o trabalho ou voltando do trabalho para casa; ou qualquer trajeto a serviço da empresa
- **DOENÇA OCUPACIONAL:** produzida ou desencadeada pelo exercício do trabalho

Detalhes Importantes:
- O correto é "**ADEQUAR O TRABALHO AO TRABALHADOR**"

COMUNICAÇÃO DE ACIDENTE DO TRABALHO (CAT)

- Os acidentes de trabalho exigem **NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA + COMUNICAÇÃO DO ACIDENTE DE TRABALHO (CAT)**
  - ✓ **Notificação compulsória para o SINAN: para formais e informais**
  - ✓ **Notificação pela CAT para o INSS: somente para os formais**

OBS: TRABALHADORES AUTÔNOMOS QUE CONTRIBUEM PARA O INSS podem ter a CAT emitida!

- **QUALQUER PESSOA PODE EMITIR A CAT**, mas é **OBRIGAÇÃO DO EMPREGADOR**
- Não precisa haver afastamento para emissão da CAT
- A CAT é um documento com **4 VIAS:** INSS, segurado, sindicato e empresa
- Existem **3 TIPOS DE CAT:**
  - ✓ CAT inicial, CAT de comunicação de óbito, CAT de reabertura (necessidade de afastamento por agravamento da lesão)

COMO FUNCIONA O PREENCHIMENTO?

- **1º DIA ÚTIL APÓS O ACIDENTE**

- **Se acidente fatal/óbito: notificação e investigação IMEDIATA**

- **QUALQUER MÉDICO PODE PREENCHER OS DADOS MÉDICOS DA CAT!** Não é necessário que seja médico do trabalho.

- **O MÉDICO SÓ É OBRIGADO A PREENCHER A PARTE MÉDICA DO DOCUMENTO.**

- Doenças degenerativas, endêmicas* e que não incapacitem NÃO serão consideradas acidentes.

(*) Caso o trabalhador se expôs a uma situação devido ao trabalho, é considerada como acidente de trabalho (ex: malária em trabalho na floresta amazônica)

- Para a comprovação de acidente de trabalho, é necessário o **ESTABELECIMENTO DO NEXO CAUSAL!**

PACIENTES AFASTADOS

INCAPACIDADE TEMPORÁRIA:
- **Primeiros 15 dias: a empresa paga o salário**
- **Após 15 dias: INSS paga o salário (auxílio-doença) = média das últimas 12 contribuições.**

INCAPACIDADE DEFINITIVA:
- **Parcial (redução da capacidade): auxílio acidente (50% do salário)**
- **Total (invalidez): aposentadoria (100% do salário)**

SE MORTE:
- **Dependentes recebem**

CLASSIFICAÇÃO DE SCHILLING

I) O trabalho é **A CAUSA**
- Exemplos: pneumoconioses, benzenismo...

II) É um **FATOR DE RISCO**
- Exemplos: HAS, CA, doenças locomotoras, DORT, PAIR

III) É um **AGRAVANTE**
- Exemplos: asma, dermatite de contato, transtornos mentais...

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

DOENÇAS OCUPACIONAIS

PNEUMOCONIOSES

Conceitos

- **DEPOSIÇÃO DE PARTÍCULAS NO PARÊNQUIMA PULMONAR**, levando a **FIBROSE**

Clínica

- **INÍCIO ASSINTOMÁTICO**
- Casos tardios: **TOSSE, INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA**
- **EVOLUÇÃO PROGRESSIVA PARA FIBROSE**
  - ✓ Nodular → **SILICOSE**
  - ✓ Difusa → **ASBESTOSE**

Diagnóstico

- **HISTÓRIA OCUPACIONAL + RX TÓRAX**
  - Silicose: linfonodos peri-hilares ("casca de ovo") + fibrose nodular em lobos superiores

Tratamento

- **NÃO EXISTE. PREVENÇÃO!**

SILICOSE	ASBESTOSE
- Deposição de partículas de sílica (quartzo) - **PRINCIPAL PNEUMOCONIOSE NO BRASIL** - Maior risco: partículas < 10µm, > 7,5% - Ambiente ocupacional: **MINAS SUBTERRÂNEAS, JATEAMENTO DE AREIA, PEDREIRA, CERÂMICA** - Silicóticos são predispostos a **TUBERCULOSE**	- Deposição de partículas de **ASBESTO OU AMIANTO**, proveniente de anfibólios - Ambiente ocupacional: **CAIXA D'ÁGUA, TELHAS, TÊXTIL, CIMENTO, PASTILHAS DE FREIO, FABRICAÇÃO DE TECIDOS À PROVA DE FOGO** - Predispõe a **MESOTELIOMA/CA DE PULMÃO**

ESGOTAMENTO PROFISSIONAL (BURN-OUT)

- Presente em 4% da população brasileira, principalmente em mulheres em torno de 40 anos e em trabalhos que envolvem o contato com pessoas. Classificação de **SCHILLING II**.

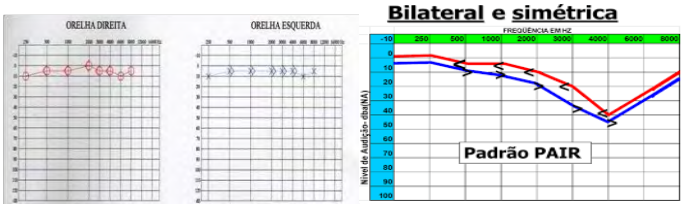
Tríade:

- **EXAUSTÃO EMOCIONAL** +
- **DESPERSONALIZAÇÃO** ("evitar as pessoas") +
- **DIMINUIÇÃO DO ENVOLVIMENTO COM O TRABALHO OU DIMINUIÇÃO DA REALIZAÇÃO PESSOAL**

- **Não se limita ao aspecto psíquico** = também ocorre **CEFALEIA, FADIGA CRÔNICA, DOENÇAS GASTROINTESTINAIS, ALTERAÇÕES DO SONO**
- Também ocorrem **alterações comportamentais**, como o **CONSUMO EXCESSIVO DE CAFÉ, ÁLCOOL, DROGAS**
- **Diagnóstico** clínico!
- **Conduta:** horário rígido de trabalho com direito a férias, atividades esportivas, lazer +/- psicoterapia +/- drogas (ansiolítico, benzodiazepínico, etc)

PAIR

- Perda **NEUROSSENSORIAL (ÓRGÃO DE CORTI), IRREVERSÍVEL E BILATERAL**
- Exposição ≥ 85 decibéis e ≥ 8h/dia
- Perda das frequências: 3, 4 e 6 KHz
- **PIORADA POR DIABETES, MEDICAMENTOS OTOTÓXICOS**
- Ideal: proteção/descanso de 14 horas sem ruído
- Ocupações: obra, pavimentação, aeroportos, barman, DJ
- É irreversível, mas NÃO PROGRIDE com a parada de exposição (diferente de asbestose e silicose)



NORMAL | **PAIR**

- **Diagnóstico: HCO + AUDIOMETRIA (PADRÃO EM GOTA, PÓS 14 HORAS)**
- Não há tratamento! Apenas prevenção!

LER/DORT

- Movimentos repetidos, monótonos, ritmo intenso
- Exemplo: esportes (tênis), computador, nadador
- Clínica: **DOR/PARESTESIA**
- Pressão por produção
- **VIBRAÇÃO E FRIO INTENSIFICAM LESÕES**
- **Diagnóstico:** história + exame físico
- **Ideal: PAUSA DE 10 MINUTOS A CADA HORA DE TRABALHO**
- **Tratamento:** avaliar **FISIOTERAPIA** +/- **AINE**

INTOXICAÇÃO POR METAIS PESADOS E GASES TÓXICOS

Benzenismo (Benzeno)

- Benzeno: vem do refinamento do **PETRÓLEO/SIDERURGIA**
- "Benzeno não é flor que se cheire. Tolerância zero"
- Inalação: é um gás tóxico
- **MIELOTÓXICO**: investigar através de história ocupacional + hemograma
- "Para salvar a PETROBRAS, só BENZENO"

Saturnismo (Chumbo)

- Chumbo: presente em **TINTAS/BATERIAS DE CARRO**
- Clínica: **DOR ABDOMINA GHIGA**

Gota

Hipertensão

linha **G**engival de Burton

Anemia sideroblástica)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Hidrarquirismo (Mercúrio)

- Mercúrio: presente em **GARIMPOS/TERMÔMETRO/LÂMPADAS FLUORESCENTES/CLORO-SODA**
- "**RIM-CABEÇA**" = síndrome nefrótica + alterações cognitivas

Cromo

- Presente em **GALVANOPLASTIA/CURTUMES (COURO)**
- "IRRITA POR ONDE PASSA" = **PERFURAÇÃO DE SEPTO NASAL, CA DE PULMÃO A LONGO PRAZO**, **DERMATITE DE CONTATO**

Cádmio

- "Cádmio-Cálcio" = leva a **OSTEOPOROSE/FRATURAS PATOLÓGICAS**
- "Se meu osso está fraco, eu cádmio"

Arsênico

- "Veneno que não tem gosto"
- **QUEIMADURA** (externa e interna = corrosão de mucosa digestiva)
- **ODOR DE ALHO**

INTOXICAÇÃO POR AGROTÓXICOS

INSETICIDAS

ORGANOCLORADOS

DDT

- Ação no **SNC**
- Acumula no meio ambiente

ORGANOFOSFORADOS/CARBAMATOS

Organosfosforados: Malathion
Carbamatos: Aldicarb (chumbinho)

- Inibem ação da enzima acetilcolinesterase, impedindo a degradação da Acth, levando a **SÍNDROME COLINÉRGICA** (quadro parassimpático: **MIOSE, BRADICARDIA, CONFUSÃO MENTAL, SIALORREIA, NÁUSEAS, VÔMITOS, COLAPSO RESPIRATÓRIO**)
- Organofosforados: inibição irreversível
- Tratamento: **ATROPINA** (antagonista de acetilcolina)

PIRETROIDES

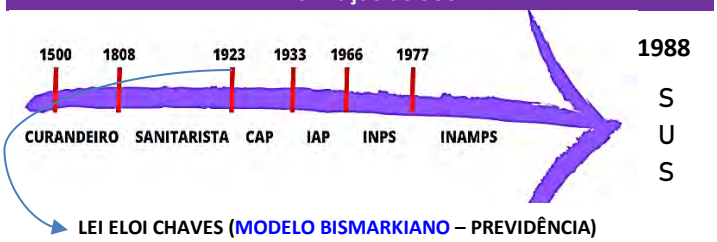
Permetrina, K-Othrine

- Classe menos tóxica
- Mais usado para **DEDETIZAÇÃO**
- Efeitos mais comuns: **IRRITAÇÃO, ALERGIA.** Raramente causa neuropatia

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

SUS, ATENÇÃO PRIMÁRIA E ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA (ESF)

1. Formação do SUS



Antes do SUS → MODELO BISMARKIANO

- **CAPs/IAPs** → "caixinhas/um hospital para cada setor"
- **INPS** → "todos os hospitais para todos os setores + descontrole + dinheiro gasto em obras de infraestrutura + sucateamento hospitais"
- **INAMPS** → "controle de gastos = limite para cada procedimento"

Os problemas...

- **Acesso RESTRITO.** "Só tinha acesso a saúde quem pagava por ela"
- **Ênfase na CURA.** "Venha até nós que nós curamos"
- **MINISTÉRIOS.** "Ministério da SAÚDE responsável por ações preventivas e o ministério da PREVIDÊNCIA pela medicina curativa = dicotomia"
- **Medicina DITATORIAL.** "A medicina era imposta e o povo não participava"

As reformas/discussões...

→ **Reforma Sanitária**

- Plano CONASP/AIS = município exercendo a gestão local/integrar ações de prevenção, cura e reabilitação
- VIII Conferência Nacional de Saúde (1986) = a saúde é um direito de todos e dever do Estado.
  - ✓ SUDS (1987) = transitório
  - ✓ **SUS** = Constituição de 1988

Depois do SUS → MODELO BEVERIDGIANO

As soluções...

- Acesso restrito: **UNIVERSALIZAÇÃO**
- Ênfase na cura: **INTEGRALIDADE/EQUIDADE**
- Ministérios: **DESCENTRALIZAÇÃO/REGIONALIZAÇÃO/HIERARQUIZAÇÃO**
- Medicina ditatorial: **PARTICIPAÇÃO SOCIAL**

Entendendo cada princípio...

UNIVERSALIZAÇÃO	Acesso a todos (inclusive ilegais)
INTEGRALIDADE	Prevenção (!), cura e reabilitação
EQUIDADE	Tratamento desigual
DESCENTRALIZAÇÃO	Divisão de poderes
REGIONALIZAÇÃO (*)	Municipalização
HIERARQUIZAÇÃO	Níveis de complexidade (posto/hospital)
PARTICIPAÇÃO SOCIAL	Conselhos/conferências
RESOLUBILIDADE	Resolver problemas...
COMPLEMENTARIEDADE	Contratar o privado

Princípios éticos/doutrinários:

- **U**niversalização, **I**ntegralidade e **E**quidade (vogais)

Princípios organizacionais/operativos:

- **R**esto (consoante)

2. Evolução do SUS

Lei 8080 de 1990 (funcionamento do SUS)

- **NACIONAL**: definir (políticas, normas...)
- **ESTADUAL**: coordenar
- **MUNICIPAL**: executar

> ***NACIONAL pode EXECUTAR?*** *Sim! No caso de VIGILÂNCIA DE PORTOS, AEROPORTOS E FRONTEIRAS ou em situações inusitadas.*
>
> ***E o setor privado?*** *Pode atuar de forma LIVRE e COMPLEMENTAR.*

(*) DECRETO 7508/2011 → REGIONALIZAÇÃO

O que foi criado?

REGIÃO DE SAÚDE

- Espaço geográfico/agrupamento de municípios (município referência atende os que não possuem muita estrutura)
- O Estado institui!
- Cada região de saúde deve ter: atenção primária, secundária e hospitalar, urgência e emergência, psicossocial, vigilância em saúde, ambulatório especializado e hospitalar

REDE DE SAÚDE

- Conjunto de ações e serviços de saúde
- Protocolo clínico e diretriz terapêutica: maneira de estabelecer um protocolo para os gestores

MAPA DE SAÚDE

- Descrição geográfica dos recursos de saúde

CONTRATO ORGANIZATIVO DE AÇÃO PÚBLICA

- Acordo entre os municípios

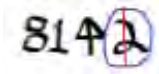
PORTAS DE ENTRADA

- UBS, UPA, CAPS, especiais de acesso aberto

Nota: em 27 de dezembro de 2022, foi acrescida a lei 8080 a autorização da prática da **TELESSAÚDE** em todo o território nacional

Lei 8142 de 1990 (gastos e participação popular)

- Transferência regular e automática de acordo com o "nº de cabeças"
- A representação dos usuários nos conselhos e conferências de saúde deve ser **PARITÁRIA!**



- **Conselhos e conferências**
  - ✓ **50%:** usuários
  - ✓ **50%:** profissionais de saúde (25%), prestadores de serviço (12,5%), representantes de governo (12,5%)

CONSELHOS Fiscalizam a execução	- **CONTROLAM** os **GASTOS** e a **EXECUÇÃO** da saúde - **PERMANENTE** e **DELIBERATIVO** - Reunião **MENSAL**
CONFERÊNCIAS Criam	- Convocadas pelo **EXECUTIVO** ou pelos **CONSELHOS** - Avaliam e **CRIAM** diretrizes da política de saúde - Reunião de **4 EM 4 ANOS**

NOB 91

- Norma "**sem noção**" (propôs tudo como era antes do SUS)
- Saber que existe!

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

NOB 93

- **Municipalização...** Municípios atuando como **GESTORES!**
  - ✓ Transferência regular e automática de acordo com o "nº de cabeças" resultou em brigas entre municípios grandes/ricos e pequenos/pobres

- Comissões **INTERGESTORES** surgiram para solucionar essa confusão:
  - ✓ **Bipartite (estadual):** Estado, Municípios (COSEMS)
  - ✓ **Tripartite (nacional):** MS, Estado (CONASS), Municípios (CONASEMS)

NOB 96

- **Poder pleno pelo município.** Podia optar por 2 formas:
  - ✓ **Gestão plena da atenção básica** = só atenção básica
  - ✓ **Gestão plena do sistema municipal** = atenção básica, de média e de alta complexidade.

Obs: a partir da NOB 96, ocorreu o grande "boom" da ESF como modelo de execução da atenção básica!

- Criado o **Piso da atenção básica (PAB), que atualmente NÃO EXISTE MAIS!** Foi substituído pelo Programa de Financiamento da Atenção Primária do Programa Previne Brasil (ver a seguir). Era da seguinte forma (curiosidade):
  - ✓ **Fixo:** 23-28 reais/ano para cada habitante.
  - ✓ **Variável:** saúde escola, adolescente, bucal, família, NASF, PMAQ (programa de melhoria na atenção e qualidade da saúde da família), academias de saúde, consultórios de rua, atenção domiciliar, equipe multidisciplinar de apoio.

NOAS 2001/2002 (equidade nos recursos e no acesso a saúde)

- **REGIONALIZAÇÃO ORGANIZADA**

  - ✓ Acesso a saúde o mais próximo da residência...
  - ✓ Municípios referência = recebem dinheiro para média complexidade

Obs: procedimentos de alta complexidade = só com APAC!

Pacto pela Saúde (2006)

Dividido em 3 esferas

Pacto em **DEFESA** ("defende" o SUS/social/$$) +

Pacto de **GESTÃO** (organiza/divide esferas) +

Pacto pela **VIDA** (+ importante para a prova)

Prioridades pela vida estabelecidas em 2006...

- → Saúde do idoso
- → CA mama/colo
- → Mortalidade infantil e materna
- → Doenças EMERGENTES e ENDEMIAS (dengue, hanseníase, BK, malária e influenza)
- → Promoção a saúde (qualidade de vida)
- → Atenção básica a saúde (PSF)

Acrescidas em 2008...

- → Saúde mental
- → Saúde do homem
- → Saúde do trabalhador
- → Pessoas com deficiência
- → Pessoas em risco de violência
- → Hepatites e AIDS

Acrescida em 2011...

- → Oral (bucal)

P = PROMOÇÃO À SAÚDE
R = RISCO DE VIOLÊNCIA
I = MORTALIDADE INFANTIL E MATERNA
O = SAÚDE DO (H)OMEM E ORAL
R = SAÚDE DO BALADOR (TRABALHADOR)
I = SAÚDE DO IDOSO
D = PESSOAS COM DEFICIÊNCIA
A = ATENÇÃO BÁSICA
D = PESSOAS COM DISTÚRBIO MENTAL
E = DOENÇAS ENDÊMICAS EMERGENTES
S = SÓ CA MAMA E COLO

2. Atenção Básica Primária

Estratégia de Saúde da Família

Os plincípios plincipais da atenção primária (Bárbara Starfield):

P = PRIMEIRO CONTATO
L = LONGITUDINALIDADE
IN = INTEGRALIDADE
C = COORDENAÇÃO

- **1º CONTATO:** porta de entrada (acessibilidade)
- **LONGITUDINALIDADE:** acompanhamento/vínculo
- **INTEGRALIDADE:** atendimento integral/completo
- **COORDENAÇÃO:** integração do cuidado, sincronia ("referência e contrareferência")

Os secundários...

- **ENFOQUE FAMILIAR:** foco na família (genograma)
- **ORIENTAÇÃO COMUNITÁRIA:** contato com a comunidade
- **COMPETÊNCIA CULTURAL:** facilitar a relação ("modelo de reorientação"/ "deixar o paciente falar")

As 8 características de prova...

(1) PLINCÍPIOS PLINCIPAIS (acima)

(2) REABILITAÇÃO também faz parte da atenção básica

(3) ATENDIMENTO INTEGRAL = 40h semanais (médico pode 20h)

(4) MULTIDISCIPLINAR = médico + enfermeiro + técnico de enfermagem + 4-6 ACS (1 para cada 750 pessoas no máximo)

- Ampliada = + dentista, técnico em higiene dental e auxiliar de consultório dentário, gerente de atenção básica, ACE (agente de combate às endemias)

(5) ACOLHIMENTO/AUTONOMIA (participação da comunidade nas decisões terapêuticas = a decisão de conduta é compartilhada)

(6) REORIENTAÇÃO DA ASSISTÊNCIA (MODELO SUBSTITUTIVO) = Método Clínico Centrado na Pessoa (MCCP)

P: percepção do problema (sentimentos, ideia, função, expectativa)

E: entender a pessoa como um todo

S: sistematizar (plano conjunto)/valorização do sujeito

O: objetivar prevenção

A: aprofundar relação (empatia, compaixão, cuidado)

S: ser realista (nem tudo de uma vez só... Priorizar!)

OBS: Alguns autores consideram apenas 4 componentes: percepção do problema ("experiência"), entender a pessoa como um todo, sistematização ("elaboração") e aprofundar a relação ("enfatizar")

(7) ELEVADA COMPLEXIDADE (atende "de tudo um pouco") e **BAIXA DENSIDADE** ("pouca tecnologia")

(8) ADSCRIÇÃO DE CLIENTELA/TERRITORIALIZAÇÃO (2.000 a 3.500 pessoas, de acordo com a vulnerabilidade da população)

- Atenção: aDscrição = cadastrar | adsTrição = territorializar

P	Plincípios Plincipais
R	Reabilitação também faz parte
I	Integral (40h semanais ou 20h se médico)
M	Multidisciplinar (médico + enfermeiro + téc. Enfermagem + ACS)
A	Acolhimento/autonomia
R	Reorientação (modelo substitutivo)
E	Elevada complexidade/baixa densidade
A	Adscrição de clientela/territorialização (ideal: 3k/máximo: 4k)

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

Instrumentos e Ferramentas

→ **No PRONTUÁRIO:**

Notas do Registro Clínico Orientado por Problemas (RCOP)

Método SOAP

Subjetivo: "sintomas" (experiência do problema)

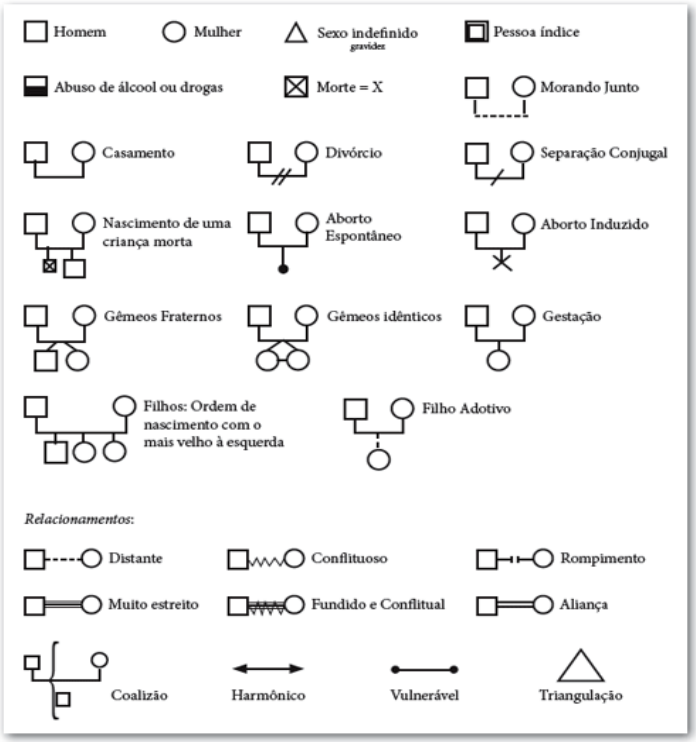
Objetivo: "olhar do médico" (exame físico/laboratório)

Avaliação: "diagnósticos" (afecções)

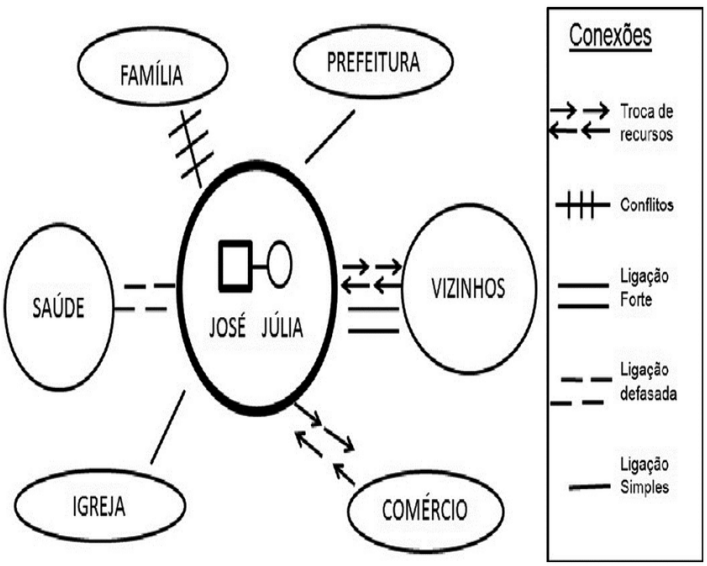
Plano: "conduta" (passo a passo)

→ **Na FAMÍLIA:**

- **GENOGRAMA:** representação gráfica das interações, dinâmica afetiva, ≥ 3 gerações/famílias, com nome/idade/ocupação/morbidade



- **ECOMAPA:** representação gráfica das relações entre família (ou indivíduo) e o ambiente (escola, igreja, vizinhos...)



3. Diretriz Política Nacional de HUMANIZAÇÃO do SUS

Princípios:

(1) Para **TODOS** os níveis de atendimento e programas do SUS

(2) UNIÃO DA GESTÃO E ATENÇÃO

(3) AUTONOMIA

Dispositivos:

(1) ACOLHIMENTO: garantia de atendimento

(2) CLÍNICA AMPLIADA ("reunião de equipe"): DISCUSSÃO COLETIVA na busca do cuidado, principalmente os CASOS COMPLEXOS

(3) PROJETO TERAPÊUTICO SINGULAR (PTS): condutas articuladas, com diagnóstico amplo, definição de metas, divisão de responsabilidades e reavaliação.

Projeto te(T)rapêutico singular:

4 passos: definir hipóteses, metas, dividir responsabilidades, reavaliar

(4) APOIO MATRICIAL: corresponde as "interconsultas", retaguarda de assistência, suporte técnico-pedagógico, ajuda de especialistas, etc. Um exemplo de apoio matricial é o NASF-AB.

ATENÇÃO EM PROVA!

NASF-AB: não é porta de entrada!

FICA LIGADO!

AS PORTAS DE ENTRADA:
- **Atenção básica:** ESF
- **Urgência e emergência:** UPA
- **Transtorno mental/dependente:** CAPS (AD)

OS MODELOS DE ATENÇÃO:
- **Primária:** atendimento ambulatorial não especializado
- **Secundária:** atendimento ambulatorial especializado
- **Terciária:** atendimento hospitalar

Obs: prevenção quaternária = evitar iatrogenia!

NASF (Núcleo de Apoio à Saúde da Família)

Não é porta de entrada! "Uma casinha no meio do bairro"

NASF 1: 5-9 ESF, com mínimo de 5 profissionais e 200h/semana
NASF 2: 3-4 ESF, com mínimo de 3 profissionais e 120h/semana
NASF 3: 1-2 ESF, com mínimo de 2 profissionais e 80h/semana

O NASF reforça o conceito de 9 diretrizes: **interdisciplinaridade, intersetorialidade, educação popular/permanente em saúde, território, controle social, integralidade, promoção da saúde e humanização.**

OBS: a **nota técnica n° 3/2020** do MS informa que **a partir de 2020 não haverá mais credenciamento de NASF-AB.**

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

4. Programas Novos

SAÚDE NA HORA

- Ampliar horário de atendimento na UBS
  - **60 horas semanais:** se ≥ **3** equipes de saúde da família
  - **75 horas semanais:** se ≥ **6** equipes de saúde da família
  - 20-40h semanais para médico, enfermeiro e dentista

MÉDICOS PELO BRASIL

- Surgiu em 2019 em "substituição" ao programa "Mais Médicos"
- "Como se fosse uma residência médica"
- Vantagens CLT e plano de carreira
- Necessário ter diploma no Brasil ou "revalida"
- Necessário passar na prova (para médico e tutor médico)
- Após 2 anos tem título de especialização em MFC
- Prioridade em municípios mais carentes
- Carga horária de 60h/semanais (40h atendimento + 20h de teoria)

ATENÇÃO!
A programação atual é o **RETORNO DO PROGRAMA MAIS MÉDICOS em 2023!**

MAIS MÉDICOS X MÉDICOS PELO BRASIL	
SEMELHANÇAS	**DIFERENÇAS**
Prioridade para regiões mais vulneráveis	Mais Médicos: tentou **REFORMA EDUCACIONAL** (acrescentar MFC em diversos programas de residência)
Fortalecer a APS	Médicos pelo Brasil: promove uma **SELEÇÃO** para médico de família de comunidade e tutor médico (seleção **MAIS CRITERIOSA**).
Ênfase na especialidade de Medicina de Família e Comunidade	Médicos pelo Brasil: oferece **CLT** e **PLANO DE CARREIRA**

MAIS MÉDICOS	MÉDICOS PELO BRASIL
Bolsa, sem vínculo empregatício, e por tempo determinado.	Contratação pela CLT com direito a FGTS, férias e 13º.
Não exige nenhum diploma brasileiro ou Revalida.	Obrigatório Diploma brasileiro ou Revalida.
Sem exigência de especialidade.	Exigido certificado de especialização em Medicina de Família e Comunidade.
Médicos são proibidos de trazer a família para morar no Brasil.	Médicos podem morar com seus familiares no Brasil.

PREVINE BRASIL

- Programa de **FINANCIAMENTO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA.**
- **SUBSTITUI PAB FIXO E PAB VARIÁVEL** criado na NOB 96
- É baseado atualmente em 4 componentes:

(1) CAPITAÇÃO PONDERADA (equidade: repassa dinheiro de forma ponderada, de acordo com **VULNERABILIDADE** da população, do município, quantidade de pessoas)

(2) PAGAMENTO POR DESEMPENHO (premiação: município que cumpre mais metas, avaliadas de acordo com os **INDICADORES DE SAÚDE***, recebe mais)

(*) Ilustrando...
- Se o município oferece para a mulher: preventivo, pré-natal completo, dentista, etc, ganha mais.
- Se oferece vacinação até 1 ano para crianças, ganha mais
- Se oferece consulta semestral para paciente hipertenso, ganha mais...

(3) INCENTIVO PARA AÇÕES ESTRATÉGICAS (repasse pelo o que é feito além do básico de acordo com os **PROGRAMAS DO GOVERNO** = corresponde ao antigo PAB variável)

(4) INCENTIVO POR CRITÉRIO POPULACIONAL (repasse de **VERBA PER CAPITA** em situações mais emergenciais, como houve na pandemia do COVID, por exemplo, para os municípios com maior população)

5. Financiamento do SUS

- **SEGURIDADE SOCIAL:** financia saúde e previdência
- COFINS, CSLL → financiam a seguridade social.
- **Desconto da folha de salários NÃO entra na saúde** → principal fonte de financiamento da seguridade social. Esse dinheiro vai para a previdência!

CONSTITUIÇÃO DE 88:
"O FINANCIAMENTO DO SUS É UMA RESPONSABILIDADE COMUM DA UNIÃO, DOS ESTADOS, DO DF E DOS MUNICÍPIOS"

Lei Complementar 141/2012 (EC 95 | 2016).

- **União: $ do ano anterior + correção pelo IPCA**
- **Estados: 12%**
- **Municípios: 15%**
- **Distrito Federal: 12 ou 15%**

Blocos de Custeio:
- O FINANCIAMENTO É REPARTIDO EM BLOCOS:
(**obs:** não pode haver transferência de dinheiro entre eles)

(1) MANUTENÇÃO/CUSTEIO das ações e serviços públicos
(2) ESTRUTURAÇÃO da rede de serviços públicos

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina

PRINCIPAIS TÓPICOS DO CÓDIGO DE ÉTICA MÉDICA

CAPÍTULO I - PRINCÍPIOS FUNDAMENTAIS

VII – O médico somente aceitará participar de atividade em que possa ser exercida sua plena autonomia, não sendo obrigado a prestar serviços que contrariem os ditames de sua consciência ou a quem não deseje, salvo em casos de ausência comprovada de outro médico, em caso de urgência ou emergência, ou quando sua recusa possa trazer danos à saúde do paciente.

XVI – Nenhuma disposição estatutária ou regimental de hospital ou de instituição pública ou privada limitará a escolha, pelo médico, dos meios diagnósticos e terapêuticos a serem praticados para o estabelecimento do diagnóstico e da execução do tratamento, salvo quando em benefício do paciente.

CAPÍTULO II - DIREITOS DOS MÉDICOS

É direito do médico:

III – Apontar falhas em normas, contratos e práticas internas das instituições em que trabalhe quando as julgar indignas do exercício da profissão ou prejudiciais a si mesmo, ao paciente ou a terceiros, devendo dirigir-se, nesses casos, aos órgãos competentes e, obrigatoriamente, à comissão de ética e ao Conselho Regional de Medicina de sua jurisdição.

V – Suspender suas atividades, individualmente ou coletivamente, quando a instituição pública ou privada para a qual trabalhe não oferecer condições adequadas para o exercício profissional ou não cumprir as leis do país, as resoluções e as normas emanadas dos Conselhos Federal e Regionais de Medicina, ou for desrespeitada a legislação trabalhista, previdenciária ou sanitária, resguardados sempre os princípios éticos e legais, bem como a segurança e a saúde dos pacientes, devendo comunicar imediatamente sua decisão ao Conselho Regional de Medicina.

VI – Internar e assistir seus pacientes em hospitais privados e públicos com caráter filantrópico ou não, ainda que não faça parte do seu corpo clínico, respeitadas as normas técnicas aprovadas pelo Conselho Regional de Medicina da pertinente jurisdição.

X – Estabelecer seus honorários de forma justa e digna.

CAPÍTULO III - RESPONSABILIDADE PROFISSIONAL

É vedado ao médico:

Art. 9º Deixar de comparecer a plantão em horário previamente estabelecido ou abandoná-lo sem a presença de substituto, salvo por justo impedimento.

Parágrafo único. Na ausência de médico plantonista substituto, a direção técnica do estabelecimento de saúde deverá providenciar a substituição.

CAPÍTULO IV - DIREITOS HUMANOS

É vedado ao médico:

Art. 22. Deixar de obter consentimento do paciente ou de seu representante legal após esclarecê-lo sobre o procedimento a ser realizado, salvo em caso de risco iminente de morte.

Art. 26. Deixar de respeitar a vontade de qualquer pessoa, considerada capaz física e mentalmente, em greve de fome, ou alimentá-la compulsoriamente, devendo cientificá-la das prováveis complicações do jejum prolongado e, na hipótese de risco iminente de morte, tratá-la.

CAPÍTULO V - RELAÇÃO COM PACIENTES E FAMILIARES

É vedado ao médico:

Art. 33. Deixar de atender paciente que procure seus cuidados profissionais em caso de urgência ou emergência, quando não haja outro médico ou serviço médico em condições de fazê-lo.

Art. 34. Deixar de informar ao paciente o diagnóstico, o prognóstico, os riscos e os objetivos do tratamento, salvo quando a comunicação direta possa lhe provocar dano, devendo, nesse caso, fazer a comunicação a seu representante legal.

Art. 41. Abreviar a vida do paciente, ainda que a pedido deste ou de seu representante legal.

Parágrafo único. Nos casos de doença incurável e terminal, deve o médico oferecer todos os cuidados paliativos disponíveis sem empregar ações diagnósticas ou terapêuticas inúteis ou obstinadas, levando sempre em consideração a vontade expressa do paciente ou, na sua impossibilidade, a de seu representante legal.

CAPÍTULO VI - DOAÇÃO E TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E TECIDOS

É vedado ao médico:

Art. 43. Participar do processo de diagnóstico da morte ou da decisão de suspender meios artificiais para prolongar a vida do possível doador, quando pertencente à equipe de transplante.

CAPÍTULO VII - RELAÇÃO ENTRE MÉDICOS

É vedado ao médico:

Art. 48. Assumir emprego, cargo ou função para suceder médico demitido ou afastado sem justa causa ou a pedido, em retaliação à atitude de defesa de movimentos legítimos da categoria ou da aplicação deste Código.

Art. 50. Acobertar erro ou conduta antiética de médico.

Art. 51. Praticar concorrência desleal com outro médico.

Art. 52. Desrespeitar a prescrição ou o tratamento de paciente determinados por outro médico, mesmo quando em função de chefia ou de auditoria, salvo em situação de indiscutível benefício para o paciente, devendo comunicar imediatamente o fato ao médico responsável.

Art. 54. Deixar de fornecer a outro médico informações sobre o quadro clínico de paciente, desde que autorizado por este ou por seu representante legal.

Art. 57. Deixar de denunciar atos que contrariem os postulados éticos à comissão de ética da instituição em que exerce seu trabalho profissional e, se necessário, ao Conselho Regional de Medicina.

CAPÍTULO VIII - REMUNERAÇÃO PROFISSIONAL

É vedado ao médico:

Art. 69. Exercer simultaneamente a Medicina e a Farmácia ou obter vantagem pelo encaminhamento de procedimentos, pela comercialização de medicamentos, órteses, próteses ou implantes de qualquer natureza, cuja compra decorra de influência direta em virtude de sua atividade profissional.

Art. 71. Oferecer seus serviços profissionais como prêmio, qualquer que seja sua natureza.

CAPÍTULO IX - SIGILO PROFISSIONAL

É vedado ao médico:

Art. 73. Revelar fato de que tenha conhecimento em virtude do exercício de sua profissão, salvo por motivo justo, dever legal ou consentimento, por escrito, do paciente.

Parágrafo único. Permanece essa proibição: a) mesmo que o fato seja de conhecimento público ou o paciente tenha falecido; b) quando de seu depoimento como testemunha. Nessa hipótese, o médico comparecerá perante a autoridade e declarará seu impedimento; c) na investigação de suspeita de crime, o médico estará impedido de revelar segredo que possa expor o paciente a processo penal.

Art. 74. Revelar sigilo profissional relacionado a paciente menor de idade, inclusive a seus pais ou representantes legais, desde que o menor tenha capacidade de discernimento, salvo quando a não revelação possa acarretar dano ao paciente.

Art. 75. Fazer referência a casos clínicos identificáveis, exibir pacientes ou imagens que os contenham em anúncios profissionais ou de qualquer tipo, ou divulgá-los em meios de comunicação em geral, mesmo com autorização do paciente.

Art. 76. Revelar informações confidenciais obtidas quando do exame médico de trabalhadores, inclusive por exigência dos dirigentes de empresas ou de instituições, salvo se o silêncio puser em risco a saúde dos empregados ou da comunidade.

Art. 77. Prestar informações a empresas seguradoras sobre as circunstâncias da morte do paciente sob seus cuidados, além das contidas na declaração de óbito, salvo com o expresso consentimento de seu representante legal.

CAPÍTULO X - DOCUMENTOS MÉDICOS

É vedado ao médico:

Art. 87. Usar formulários de instituições públicas para prescrever ou atestar fatos verificados na clínica privada.

Art. 83. Atestar óbito quando não o tenha verificado pessoalmente, ou quando não tenha prestado assistência ao paciente, salvo, no último caso, se o fizer como plantonista, médico substituto ou em caso de necropsia e verificação médico-legal.

Art. 84. Deixar de atestar óbito de paciente sob cujo tratamento estava prestando assistência, exceto quando houver indícios de morte violenta.

Art. 88. Negar, ao paciente, acesso a seu prontuário, deixar de lhe fornecer cópia quando solicitada, bem como deixar de lhe dar explicações necessárias à sua compreensão, salvo quando ocasionarem riscos ao próprio paciente ou a terceiros.

CAPÍTULO XI - AUDITORIA E PERÍCIA MÉDICA

É vedado ao médico:

Art. 95. Realizar exames médico-periciais de corpo de delito em seres humanos no âmbito de prisões ou de dependências de delegacias de polícia, unidades militares, casas de detenção e presídios.

CAPÍTULO XII - ENSINO E PESQUISA MÉDICA

É vedado ao médico:

Art. 99. Participar de qualquer tipo de experiência envolvendo seres humanos com fins bélicos, pelicos, étnicos, eugênicos ou outros que atentem contra a dignidade humana.

Art. 102. Deixar de utilizar a terapêutica correta, quando houver um inofensivo liberado no País.

Parágrafo único. A utilização de terapêutica experimental é permitida quando aceita pelos órgãos competentes e com consentimento do paciente ou de seu representante legal, adequadamente esclarecidos da situação e das possíveis consequências.

Art. 106. Manter vínculo de qualquer natureza com pesquisas médicas envolvendo seres humanos, que usem placebo em seus experimentos, quando houver tratamento eficaz e efetivo para a doença pesquisada.

CAPÍTULO XIII - PUBLICIDADE MÉDICA

Art. 116. Participar de anúncios de empresas comerciais qualquer que seja sua natureza, valendo-se de sua profissão.

Medicina livre, venda proibida. Twitter @livremedicina