

PROTOCOLOS CLÍNICOS

ALTERNATIVAS NÃO CARBAPENÊMICAS PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR ENTEROBACTÉRIAS PRODUTORAS DE ESBL

NONCARBAPENEM OPTIONS FOR THE TREATMENT OF EXTENDED-SPECTRUM B-LACTAMASE INFECTIONS

Ana Luisa Woidello¹. Orientador: Rafael Mialski Fontana²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Médico Infectologista do Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Contato do Autor / Mail to:

Ana Luisa Woidello - ana_woidello@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As bactérias apresentam uma parede rígida externa à membrana celular, chamada de parede celular. Essa estrutura protege as bactérias de sofrerem lise por osmose. Os gram positivos apresentam uma camada mais espessa de parede celular formada por peptidoglicano, enquanto os gram negativos apresentam uma camada mais fina e uma membrana externa recoberta por lipopolissacarídeo¹.

Os antibióticos β -lactâmicos atuam inibindo a síntese da parede celular através da ligação com Transpeptidases denominadas de proteínas de ligação à penicilina (PBP) que são enzimas essenciais no processo de formação da parede celular. As bactérias adquirem resistências a esse grupo de antimicrobiano por diversos mecanismos, mas o mais comum é a formação de β -lactamases que hidrolisam o anel β -lactâmico¹.

Em 1980, chegaram novas cefalosporinas (cefalosporinas de terceira geração) capazes de manter estabilidade frente às β -lactamases, porém, com seu uso irrestrito, rapidamente em 1983 já havia descrição de novas β -lactamases capazes de hidrolisarem esse novo antibiótico, sendo conhecidas posteriormente como β -lactamases de espectro estendido (ESBL)^{2, 3}.

Caracteristicamente, ESBL é o grupo formado por enzimas que além da capacidade de hidrolisar as penicilinas, cefalosporinas de primeira e segunda geração e aztreonam, hidrolisam as cefalosporinas de terceira geração e são suscetíveis as cefamicinas e os inibidores de β -lactamases². Essas enzimas são detectadas em vários gram-negativos, mas são mais prevalentes na *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Klebsiella oxytoca*^{2, 3}.

Os antibióticos da classe dos carbapenêmicos são estáveis à atividade hidrolítica da ESBL e considerado como primeira linha no tratamento de enterobactérias produtoras dessa enzima. Entretanto, o uso excessivo desse antibiótico estimula várias vias de resistência incluindo porinas de membrana externa e seleção de β -lactamases capazes de hidrolisar carbapenêmicos^{2, 3, 4, 6}. E, portanto, esforços devem ser feitos em buscas de terapias alternativas ao uso desse antimicrobiano^{2, 3, 5}.

TRATAMENTOS ALTERNATIVOS AOS CARBAPENÊMICOS

Existem poucos estudos sobre tratamentos alternativos contra infecções produzidas por enterobactérias produtoras de ESBL, por isso a base do tratamento se mantém com o uso de carbapenêmicos². Porém, cada vez mais vem se buscando outras opções terapêuticas e estratégias como descalonamento de antibiótico para reduzir o risco de induzir pressão seletiva⁴.

O tratamento empírico inadequado contra infecções por ESBL está associado com o aumento da morbidade e mortalidade, o que reforça ainda mais a importância de uma seleção adequada de antimicrobianos e determinação de quais pacientes poderão vir a receber essa terapêutica⁵.

CEFEPIME

Cefepime é uma cefalosporina de quarta geração que possui atividade in vitro contra enterobactérias produtoras de ESBL³, porém seu potencial uso no tratamento de infecções por esses tipos de bactérias é incerto². Os estudos pré-existentes comparando o uso de Cefepime com Meropenem são conflitantes entre si, variando desde estudos evidenciando nenhuma diferença entre os antibióticos até estudos mostrando inferioridade com uso de cefepime³.

Cefepime é um antibiótico que na presença de alta carga bacteriana, aumenta a concentração inibitória mínima (MIC) da droga, apesar de uma suscetibilidade inicial aparente e isto é chamado efeito inóculo. Infecções com alta carga bacteriana são provenientes de sítios como osteoarticular, intra-abdominal e pulmonar³.

Outro fator que contribui para o desfecho desfavorável no uso do cefepime como terapêutica para ESBL é a incapacidade em se atingir o alvo farmacodinâmico por conta de inadequadas doses e/ou inadequados intervalos entre as doses. Normalmente, a meta farmacodinâmica de cefalosporinas para obter uma atividade bactericida é manter uma fração livre da droga (fT) maior que o MIC em 50% do tempo entre o intervalo das doses (fT > MIC = 50%). Uma dose de cefepime de 2g de 12/12h, por exemplo, não é capaz de atingir um fT > MIC. Portanto, cada vez mais, os estudos encorajam o uso de cefepime 1g 8/8h para MIC de 4 mcg/ml e de 2g de 8/8h para MIC de 8 mcg/ml^{2, 3}.

Em geral, recomenda-se o uso de cefepime em infecções por enterobactérias produtoras de ESBL não graves em sítios onde o antimicrobiano consiga atingir altas concentrações para garantir as metas farmacodinâmicas, como por exemplo, em infecções do trato urinário, especialmente se o MIC for menor igual a 2. Reforça que a administração da droga deve ser feita na dose de 2g de 8/8h ou como infusão contínua quando o MIC está entre 4-8 mcg/ml^{2, 3}.

PIPERACILINA-TAZOBACTAM

A melhor alternativa a carbapenêmicos para tratamento de enterobactérias produtoras de ESBL parece ser o uso de β -lactâmicos com inibidores de β -lactamases⁵. Entre eles o mais testado é a piperacilina-tazobactam⁴.

Inibidores de β -lactamases são capazes de inibir ESBLs, porém ocasionalmente uma única cepa pode ser capaz de produzir múltiplas espécies de ESBL ou apresentar um mecanismo de resistência adicional, como β -lactamases AmpC ou porinas de membrana externa mutadas, que podem provocar uma diminuição da eficácia desses agentes^{3, 4}.

β -lactamases AmpC são enzimas que podem ter a sua produção induzida pela exposição a β -lactâmicos e que são capazes de hidrolisar as penicilinas e as cefalosporinas de primeira a terceira geração, mas diferentemente das ESBLs, são resistentes as cefamicinas e aos inibidores de β -lactamases².

A eficácia da piperacilina-tazobactam no tratamento de infecções por ESBL também está relacionada com a concentração que essa droga consegue atingir no plasma e no sítio da infecção⁴. Sugere-se nesses casos utilização de uma dose 4,5g a cada 6 horas e administrada em infusões prolongadas de pelo menos 3 horas com o objetivo de manter fT > MIC = 100%^{3, 4}. Porém, mesmo com essa dose, cerca de um terço dos pacientes pode não atingir essa meta farmacodinâmica⁴.

Assim como o cefepime, os estudos comparando piperacilina- tazobactam com meropenem apresentam resultados discrepantes. Apesar disso, piperacilina-tazobactam parece ser uma escolha razoável para infecções leves a moderadas, em sítios de baixa carga bacteriana como trato urinário e vias biliares, porque parece ter também um efeito inóculo. Além disso, deve-se optar pela utilização desse antibiótico quando o MIC para essa droga for menor que 4 mcg/ml^{2, 3}.

Em relação à infecções de corrente sanguínea por enterobactérias produtoras de ESBL, uma revisão sistemática realizada por Muhammed e seu grupo não evidenciou diferença estatística significativa na mortalidade entre os pacientes que utilizaram β -lactâmicos/ inibidores da β -lactamase, como a piperacilina-tazobactam em relação aos pacientes que utilizaram meropenem. Contudo, esses achados foram baseados em estudos retrospectivos e não randomizados⁶. (e) Atualmente está em andamento um estudo controlado randomizado (MERINO trial) comparando meropenem na dose de 1g de 8/8h com piperacilina-tazobactam 4,5g de 6/6h em infecções de corrente sanguínea por E.coli e espécies de *Klebsiella* não suscetíveis a Ceftriaxona para auxiliar nesse esclarecimento^{2, 3, 5, 6}.

CEFAMICINAS

As cefamicinas formam um grupo de antibióticos β - lactâmicos composto por agentes como a cefoxitina e cefotetan. Como já citado anteriormente, caracteristicamente, as enterobactérias produtoras de ESBL são suscetíveis à ação do grupo das cefamicinas in vitro, contudo, seu uso é limitado devido a demonstrações de mecanismos de resistências adquiridos após a exposição a esses antibióticos. Esse grupo tem demonstrado a capacidade de induzir mutação das porinas de membrana externa e/ ou aquisição de plasmídeos codificadores de cefalosporinas AmpC. Ainda não está claro, com que frequência essas mutações ocorrem, quais são os fatores ambientais que influenciam e qual é o hospedeiro predisponente³.

Estes mecanismos de resistência foram demonstrados em cefamicinas mais antigas. Um estudo mais recente do tipo multicêntrico e retrospectivo forneceu dados a cerca da possibilidade de utilizar novas cefamicinas, como o cefmetazole e flomoxef contra infecções por ESBL⁵.

Acredita-se que as cefamicinas poderiam ser usadas em infecções não graves em que o foco é o trato urinário. Pela falta de mais estudos, não são recomendados o uso desse agente em outros sítios de infecções³.

NOVOS β -LACTÂMICOS/ INIBIDORES β -LACTAMASE

Recentemente foram aprovados dois novos β -lactâmicos/inibidores β -lactamases com atividade in vitro contra ESBL, ceftazidima-avibactam e ceftolozana-tazobactam³. Ceftazidima é uma cefalosporina de terceira geração com ação anti-pseudomonas e o avibactam é um inibidor da β -lactamase semi sintético. A combinação desses dois agentes aumenta a ação contra enterobactérias e pseudomonas, porém ainda permanecem resistente a *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia spp.*, e a maiorias dos gram negativos anaeróbios. Seu uso é recomendado para infecções do trato urinário complicadas e, em combinação com o metronidazol, para infecções intra-abdominais complicadas causadas por patógenos resistentes como, as enterobactérias produtoras de ESBL, β -lactamases AmpC, *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) e *Pseudomonas aeruginosa* multidroga resistente^{2, 3, 7}.

A ceftolozana é uma nova cefalosporina com ação anti-pseudomonas, eficaz inclusive contra pseudomonas multidroga resistente. A adição do tazobactam a esse antibiótico aumenta o espectro de ação a enterobactérias produtoras de ESBL e a alguns anaeróbios, como os *bacteroides*, mas permanece resistente a *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase. Essa combinação é indicada para tratamento de infecção do trato urinário complicada, infecção intra-abdominal complicada e pneumonia associada com a ventilação mecânica⁸.

TIGECICLINA

Apesar dos poucos estudos a cerca da eficácia da tigeciclina em infecções por ESBL, esse antibiótico parece ser uma opção terapêutica, principalmente contra infecções de focos não urinários, como as infecções intra-abdominais e infecções de pele e parte moles⁵.

AMINOGLICOSÍDEO

O uso de aminoglicosídeo ao longo dos últimos anos tem diminuindo, mesmo contra infecções por bactérias gram-negativas. A maior preocupação a cerca do uso dessa classe de antibiótico é a toxicidade causada por ele, a ototoxicidade e nefrotoxicidade⁹.

Existe pouca evidência na literatura a cerca do uso de aminoglicosídeo, porém, in vitro, as ESBLs apresentam suscetibilidade a essa classe de antibiótico. A amikacina parece ser uma opção ao uso de carbapenêmico em infecções não graves do trato urinário⁹.

PROTOCOLO CLÍNICO

Segue na próxima página sugestão em forma de fluxograma da aplicabilidade na prática clínica das possibilidades de tratamentos alternativos a carbapenêmicos nas infecções por enterobactérias produtoras de ESBL.

REFERÊNCIAS

1. LONGO, Dan L. et al. Medicina interna de Harrison. 18.ed. Porto Alegre: AMGH, 2013; 133: 1133-1137.
2. Ryan G. D, et al. Treatment options for extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and AmpC-producing bacteria, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2016. 17:7, 953-967.
3. Tamma, P.D, et al. The use of Noncarbapenem β -lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Infections. Clin Infect Dis, 2017 Apr. 1:64 (7): 972-980.
4. Pilmis, B, et al. Piperacillin-tazobactam as alternative to carbapenems for ICU patients. Ann Intensive Care. 2017 nov; 7:113.
5. Muhammed, M, et al. Comparison Between Carbapenems and β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in the Treatment for Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review and Meta-Analysis. Open Forum Infect Dis. 2017 May 16;4(2):ofx099.
6. Bassetti, M, et al. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Current Opinion in Infectious Diseases, 2016, 29(6): 583-94.
7. Lagacé-Wiens, P, et al. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. Core Evid. 2014 Jan 24;9:13-25.
8. Zhanel, G. G, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. Drugs. 2014 Jan;74(1):31-51.
9. Cho, S. Y, et al. Amikacin therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli. Korean J Intern Med. 2016 Jan; 31(1): 156–161

FLUXOGRAMA

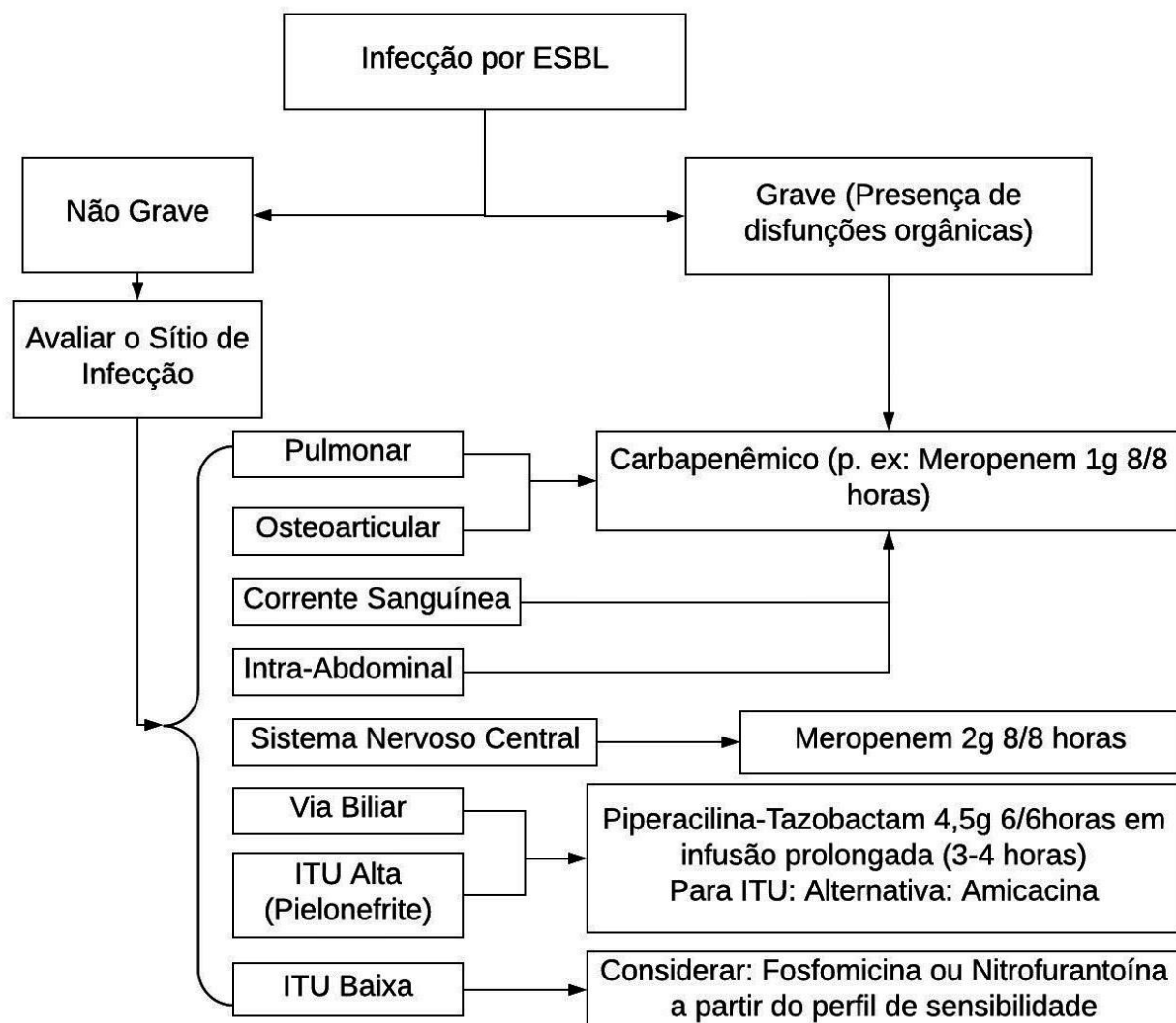


Figura 1. Fluxograma de tratamentos alternativos aos carbapenêmicos nas infecções por enterobactérias produtoras de ESBL.

ALTA A PEDIDO E EVASÃO

ON THE DISCHARGES AGAINST MEDICAL ADVICE AND PATIENT'S ESCAPE

André Luís de Souza Andretta¹. Orientadores: Giovanni Luis Breda²; Luiz Renato Skroch Andretta³

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Médico Infectologista do Complexo do Hospital de Clínicas da UFPR
3. Advogado criminalista; Procurador de Justiça aposentado pelo Ministério Público do Estado do Paraná (MPPR); Mestre em Direito das Relações Sociais pela UFPR

Contato do Autor / Mail to:

André Luís de Souza Andretta - als.andretta@gmail.com

INTRODUÇÃO

Tem-se em mesa um problema recorrente no dia-a-dia médico: o pedido de alta por doente acometido de enfermidade grave, cuja recomendação seria persistisse internado para cuidados necessários – ou a pura e simples evasão da casa hospitalar, sem que a autoridade médica seja consultada a esse propósito.

Quais seriam, em casos tais, as responsabilidades legais – notadamente penais – do médico? O pedido de alta, ou o abandono voluntário do hospital, seriam capazes de gerar transtornos ou responsabilidades para o médico?

UM VIÉS DO PROBLEMA

JPL, 32 anos, história médica pregressa de ferimento de arma de fogo em região abdominal com paraplegia e bexiga neurogênica como sequelas. Admitido por sepse de foco urinário com tratamento com Meropenem guiado por antibiograma. Durante o internamento, é diagnosticada osteomielite crônica em úlcera de pressão em região sacral. Solicitada biópsia óssea com envio de material para cultura e antibiograma. O exame revela P. Aeruginosa produtora de betalactamase de espectro estendido. O paciente, ao ser comunicado da necessidade da manutenção do internamento em razão do uso de antibióticos intravenosos e de novas intervenções cirúrgicas pela equipe da ortopedia solicita alta hospitalar. Atualmente em regular estado geral, afebril e estável hemodinamicamente.

A questão que se põe, a partir desse quadro é: pode o médico, ante a gravidade da situação clínica e a imperiosidade da continuidade de tratamento em regime de internação, consentir na alta do paciente? Se o fizer, corre o risco de, em se agravando o quadro clínico em residência particular, ser responsabilizado criminalmente por isso se a situação desaguar em eventual óbito?

DISCUSSÃO

Essa dúvida recalcitrante tem atormentado, com razão, quem tem a responsabilidade clínica sobre pacientes – não raro, em casos graves, pacientes refratários a tratamentos preferem deixar o ambiente hospitalar, ainda que isso, sob o viés médico, não pareça ser a melhor e mais prudente medida; resta saber, portanto, se ao pedido do paciente pode o médico opor resistência ou se deve conferir a alta solicitada sem que isso importe em complicações legais (notadamente penais).

A dúvida não existe sem razão.

Há, no Código Penal Brasileiro (Lei nº 7.209/1984), dispositivos que, compreensivelmente, podem ser interpretados – e aplicados – em situações que não são muito claras em se tratando da classe médica, máxime no que diz respeito a alta médica a pacientes com quadro de risco ao tempo da liberação solicitada pela própria pessoa em tratamento.

Tem-se a ideia de que o médico, em razão de seus conhecimentos e suas responsabilidades, e por força das leis que regulam o exercício de sua profissão, não pode permitir que pacientes em estado grave – ou portadores de doenças que reclamem cuidados intensivos ou especiais – deliberem por si se podem ou não abandonar o tratamento a que estão submetidos, e que, acaso peçam alta hospitalar nessas condições, essa alta não pode ser atendida pelo médico, que tem autoridade para não admiti-la.

Com efeito, colhe-se do art. 135, do Código Penal, que é crime, apenado com detenção de 01 (um) a 06 (seis) meses, ou multa:

“Deixar de prestar assistência, quando possível fazê-lo sem risco pessoal, à criança abandonada ou extraviada, ou à pessoa inválida ou ferida, ao desamparo ou em grave e iminente perigo, ou não pedir, nesses casos, o socorro da autoridade pública”.

Cuida-se do que se chama de crime omissivo puro ou próprio – não vinculado a nenhum resultado naturalístico –, cujo bem tutelado é o dever de solidariedade – como vivemos em sociedade, impõe-se que sejamos solidários uns com os outros, e, não raro, somos às vezes chamados a agir em atenção a terceiros ainda que contra a nossa vontade.

Percebe-se que pessoas enfermas – sobretudo as acometidas por doenças graves – careceriam de assistência, e que deixá-las à própria sorte poderia ser considerado crime, a teor da letra da lei penal.

Ocorre que para os médicos – como também para outras classes de pessoas – as coisas são ainda mais dramáticas: profissionais da área da saúde, como pais, tutores, curadores, policiais, salva-vidas etc, têm a obrigação legal de evitar resultados danosos para que esteja sob seus cuidados; cometem, por isso – e quando for o caso – o que se convencionou chamar, em Direito Penal, de crimes omissivos impuros, impróprios, comissivos-omissivos ou comissivos por omissão, por força do preconizado no art. 13, § 2º, letras *a*, *b* e *c*, do Código Penal – são crimes em que a falta de assistência, quando possível e evitável o resultado, impõem ao médico que seja responsabilizado pelo resultado que não evitou, e não por pura e simples omissão de socorro.

Explica-se.

Preconiza o art. 13, do Código Penal, que:

“O resultado, de que depende a existência do crime, somente é imputável a quem lhe deu causa. Considera-se causa a ação ou omissão sem a qual o resultado não teria acontecido”.

§ 2º A omissão é penalmente relevante quando o omitente devia e podia agir para evitar o resultado. O dever de agir incumbe a quem:

a) *Tenha por lei a obrigação de cuidado, proteção ou vigilância;*

Como facilmente se vê, esse dispositivo do Código Penal representa um fator que merece ser considerado, porquanto é inegável que os médicos têm o dever de cuidado, proteção e vigilância de seus pacientes em geral.

A obrigação legal de cuidado, proteção e vigilância de pacientes decorre do Código de Ética Médica, estabelecido pelo Conselho Federal de Medicina, a tanto autorizado pela Lei n.º 3.268, de 30 de setembro de 1957, regulamentada pelo Decreto n.º 44.045, de 19 de julho de 1958, modificado pelo Decreto n.º 6.821, de 14 de abril de 2009 e pela Lei n.º 11.000, de 15 de dezembro de 2004, e, consubstanciado nas Leis n.º 6.828, de 29 de outubro de 1980 e Lei n.º 9.784, de 29 de janeiro de 1999, e que, já no seu preâmbulo, enfatiza que *“a medicina é uma profissão a serviço da saúde do ser humano e da coletividade e será exercida sem discriminação de nenhuma natureza”*, advertindo, em seguida, que *“o alvo de toda a atenção do médico é a saúde do ser humano, em benefício da qual deverá agir com o máximo de zelo e o melhor de sua capacidade profissional”*.

Isso se complementa pelo delineado no art. 34, do Código de Ética Médica, que dispõe que é infração: *“desrespeitar o direito do paciente ou de seu representante legal de decidir livremente sobre a execução de práticas diagnósticas ou terapêuticas, salvo em caso de iminente risco de morte.”*

Logo, o que se extrai disso é que a profissão de médico é exercida em benefício de quem dela precise - e todos precisamos! -, impondo a seus atores o máximo de zelo por seus pacientes.

A responsabilidade do médico, à luz do Código Penal, parece ainda mais grave quando se divisa o preconizado no seu art. 146, que trata do crime de ‘constrangimento ilegal’, punido com pena de detenção que varia de 03 (três) meses a 01 (um) ano, ou multa.

“Constranger alguém, mediante violência ou grave ameaça, ou depois de lhe haver reduzido, por qualquer outro meio, a capacidade de resistência, a não fazer o que a lei permite, ou a fazer o que ela não manda”.

§ 3º Não se compreendem na disposição desse artigo:

I – A intervenção médica ou cirúrgica, sem o consentimento do paciente ou de seu representante legal, se justificada por iminente perigo de vida”;

Pois bem, essa ordem de coisas evidencia, aos desavisados, que o médico detém autoridade para impor ao paciente o tratamento que lhe parecer o adequado, com internação compulsória e alta apenas quando entender conveniente, ao arrepio da vontade do doente (o que, como se viu, pode malferir o assentado no art. 34, do Código de Ética Médica) –, porquanto, se tem autoridade e obrigação de evitar resultados lesivos à vida, à saúde ou à integridade física do paciente; se, nos termos da lei penal, pode obrigá-lo a tratamento inclusive cirúrgico, e isso não constitui constrangimento ilegal, nesse passo, se houver risco ao paciente não pode nem deve conceder alta quando a internação ainda seja necessária, mesmo que a pedido do próprio doente.

Não nos parece correto pensar assim, todavia.

A medicina lida, basicamente, com a saúde, a integridade física e a vida das pessoas – e saúde, integridade física e vida são, para o Direito Penal, dentre tantos outros (como patrimônio, honra, liberdade etc), bens penalmente tutelados e, para doutrinadores de Direito, em geral, notadamente a vida é tida como bem indisponível, de modo que cabe preservá-la quase sempre (ressalva se faz, v.g., em hipóteses como de estado de necessidade e de legítima defesa).

Nesse diapasão, para a maioria dos doutrinadores pátrios, a vida e a integridade física são, pois, bens de que não se pode dispor - isto é, a ninguém é dado permitir que se lhe tire a vida ou se lhe ofenda a integridade corporal; mesmo com prévia autorização da vítima, quem a matar ou lhe causar lesões graves, por exemplo, responderá pelo crime, dado que, como se disse, vida e integridade física (até certo ponto) são bens indisponíveis.

Não obstante esse raciocínio, amplamente agasalhado, afigura-se-nos que a definição mais correta de bem penalmente tutelado provém de Eugênio Raúl Zaffaroni, doutrinador portenho e atualmente Ministro da Suprema Corte Argentina, quando afirma que bem penalmente tutelado não é um valor ou um bem, apenas, mas uma relação de disponibilidade entre alguém e um ente de valor; logo, o titular do bem pode dispor dele como bem entender.

Isso carece de explicação um pouco mais detalhada.

Em razão do princípio da alteridade consagrado em nosso sistema criminal – o Direito Penal existe para, em princípio, proteger o outro – logo, posso dispor de minha honra, não intentado processo em face de quem me ofende; posso doar meu patrimônio a terceiro, sem que isso represente qualquer espécie de lesão; posso dispor de minha liberdade sexual, se maior e capaz; mas não posso – porque não adianta – permitir que alguém me mate ou me produza lesões corporais graves.

Não é por outra razão, por exemplo, que se permite a prática de esportes radicais, onde o que se busca é a adrenalina em razão da exposição da própria integridade física ou da vida; por igual, não se pode punir o uso de drogas, senão a posse para uso etc – se a vida ou a integridade física é que fossem os bens tutelados, essas práticas poderiam ser simplesmente proibidas.

Em síntese, tem-se que a vida é deveras preciosa, e a ninguém é dado dela dispor, a não ser a quem seja seu titular – e somente ele guarda uma relação de disponibilidade que lhe permite optar pelo que considerar melhor para si, sem que haja interferência externa em condições de normalidade psíquica.

Sob essa óptica, temos que – na esteira do preconizado pelo Código de Ética Médica e, de resto, o Código Penal – se o paciente, ainda que em estado grave, mas consciente da opção que faz, pede alta hospitalar, não resta ao médico outra alternativa senão a de lhe deferir o pleito, sempre após orientação técnica específica e detalhada de seu quadro clínico e ciente das implicações de seu ato, porquanto a vida, a saúde e a integridade física são bens de disponibilidade do paciente, que pode optar até por morrer em casa, se entender melhor, sem que isso importe em qualquer responsabilidade criminal por parte do profissional da saúde responsável por seu tratamento.

Assim, ao pedido de alta – ainda que em quadro geral grave – o médico deve atendê-lo, orientar ao paciente e seus familiares (se for da vontade do enfermo) sobre as consequências de sua opção, e prescrever-lhe o melhor e mais eficaz tratamento para que prossiga em sua vereda, impondo-lhe, se for o caso, obrigações para que persista nas orientações necessárias à continuidade dos cuidados técnicos que lhe são indispensáveis.

Não é diferente – com mais razão – o que ocorre com a evasão do paciente do ambiente hospitalar: a hipótese de o paciente, sem buscar orientação do médico, abandona, *sponte sua*, o tratamento e o hospital.

CONCLUSÃO

A Constituição Federal – lei maior do país – dispõe, em seu art. 5º (dos Direitos Fundamentais), que *“ninguém será privado da liberdade ou de seus bens sem o devido processo legal”* (inc. LIV), e que *“ninguém será preso senão em flagrante delito ou por ordem escrita e fundamentada de autoridade judiciária competente, salvo nos casos de transgressão militar ou crime propriamente militar, definidos em lei”* (inc. LXI).

Logo, não cabe ao médico ou ao hospital reter – no sentido de cercear a liberdade – qualquer pessoa, inclusive paciente, ao pretexto de que essa lhe é a melhor opção, mesmo que a ideia seja fazer-lhe o bem ministrando-lhe o melhor e mais eficaz tratamento.

Como corolário, não se pode impor ao médico qualquer censura ao liberar, mediante advertência, o paciente a seu pedido, ainda que em situação de grave quadro de saúde, e muito menos quando o próprio paciente, descurando de seu dever de autoproteção, abandona o tratamento e o hospital a seu único talante.

No mesmo passo, nada impede – e, ao contrário, tudo recomenda – no caso de pedido de alta pelo paciente, que o médico lhe oriente e até receite medicamentos para que persista no tratamento possível à sua enfermidade. A atividade médica é uma atividade meio e, como tal, deve buscar o conforto e a melhor qualidade de vida do paciente, ainda que o fim – preservar a vida – não seja possível num caso concreto.

REFERÊNCIAS

1. Código de Ética Médica - Resolução nº 1931/2009 do CFM.
2. Código Penal Brasileiro - Decreto-lei 2.848/1940.
3. Constituição da República Federativa do Brasil, 1988.
4. GRECO, Rogério. Curso de Direito Penal, Parte Especial, Impetus: Niterói, RJ, 2005.
5. HUNGRIA, Nelson. Comentários ao Código Penal, 3ª ed., Forense: Rio de Janeiro, 1955.
6. JAKOBS, Günther. Derecho Penal, Parte General, Marcial Pons: Madrid, 1997.
7. ZAFFARONI, Eugenio Raul. Tratado de Derecho Penal, Parte General, Ediar: Buenos Aires, 1981.

EXACERBAÇÃO AGUDA DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Natália Gevaerd Teixeira da Cunha¹. Orientador: Lêda Maria Rabelo²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Professora das Disciplinas de Clínica Médica e Cirúrgica I, Pneumologia III, Recursos Diagnósticos, Internato Obrigatório e Internato Optativo da UFPR e Preceptora da Residência Médica em Pneumologia

Contato do Autor / Mail to:

Natália Gevaerd Teixeira da Cunha - nataliagevaerd@gmail.com

INTRODUÇÃO, QUADRO CLÍNICO, CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma doença prevenível e tratável, caracterizada pela limitação persistente e progressiva do fluxo de ar pulmonar. É secundária à inflamação crônica das vias aéreas e parênquima pulmonar, causada pela exposição crônica a partículas ou gases nocivos¹. Considerada uma das maiores causas de morbimortalidade do mundo, tem sua história natural marcada por exacerbações que sobrecarregam o sistema de saúde¹, pioram a qualidade de vida do paciente¹ e aceleram a progressão da doença².

Os sintomas mais comuns da DPOC são dispneia e tosse produtiva, e a exacerbação é definida como uma alteração dos sintomas respiratórios basais ou mudança no padrão do escarro¹. Além desses sintomas, manifestações extrapulmonares, como febre, fadiga, insônia e dor torácica podem fazer parte do quadro clínico³. A DPOC exacerbada (EADPOC) é classificada como leve, moderada ou grave, baseada na intensidade das intervenções necessárias para controle dos sintomas³. Suas consequências podem variar de reduções transitórias no status funcional a eventos fatais⁴.

As exacerbações leves são aquelas tratadas apenas com broncodilatadores de curta ação, as moderadas são as que necessitam, além do broncodilatador, de corticoterapia ou antibioticoterapia, e as exacerbações graves são aquelas que indicam internamento hospitalar e associam-se à insuficiência respiratória aguda².

Estima-se que a maioria das EADPOC sejam causadas por infecções respiratórias virais ou bacterianas, sendo as restantes secundárias à poluição ambiental e a etiologias desconhecidas¹. Sua frequência tem uma correlação direta com a gravidade da DPOC, porém um grupo distinto de pacientes parece ser mais suscetível à descompensações independentemente da gravidade da doença de base, possivelmente devido à maior sensibilidade a infecções respiratórias e poluentes⁴ e à colonização bacteriana das vias aéreas⁵.

DIAGNÓSTICO, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E INVESTIGAÇÃO

A exacerbação da DPOC é diagnosticada a partir do surgimento de dois dos três critérios cardinais da EADPOC: piora da dispneia, piora da quantidade de escarro e mudança na coloração do escarro. Pacientes com DPOC, frequentemente possuem comorbidades que necessitam ser excluídas antes que o diagnóstico de exacerbação seja firmado; os diagnósticos diferenciais mais comuns são: insuficiência cardíaca descompensada, tromboembolismo pulmonar, pneumotórax, pneumonia e carcinoma brônquico⁵.

A avaliação inicial de pacientes deve incluir: histórico da sintomatologia basal e das limitações das atividades diárias, dados vitais, oximetria de pulso, exame físico pulmonar, análise do nível de consciência e gasometria arterial (avaliação da hipóxia e hipercapnia)³. Rx de tórax, marcadores de necrose miocárdica, medida do peptídeo natriurético e exames laboratoriais para rastreio infeccioso, devem ser solicitados, dependendo da clínica apresentada e das comorbidades do paciente³.

O risco de morte em uma EADPOC aumenta com o desenvolvimento de acidose respiratória, presença de comorbidades significativas e necessidade de suporte ventilatório³. A mortalidade de pacientes sem necessidade de hospitalização varia em torno de 4%³, enquanto naqueles hospitalizados a taxa é de aproximadamente 50% em 5 anos². Desfechos piores são observados em pacientes com idade avançada, baixo peso, comorbidades graves, história pregressa de exacerbações, gravidade da EADPOC e necessidade de oxigênio domiciliar na alta hospitalar².

TRATAMENTO

Os objetivos do tratamento são minimizar os impactos da descompensação atual e prevenir o desenvolvimento de exacerbações futuras¹. Dependendo da gravidade, pode ser tratada ambulatorialmente (o que ocorre em cerca de 80% dos casos), ou com o paciente internado em ambiente hospitalar².

O tratamento farmacológico consiste no uso de broncodilatadores de curta duração por via inalatória, glicocorticóides sistêmicos e antibioticoterapia para casos selecionados^{1,2,3,4,5,6}.

O uso de β_2 agonistas de curta duração associados ou não a anticolinérgicos de curta ação é indicado como tratamento inicial para EADPOC. Metilxantinas intravenosas, como aminofilina ou teofilina não devem ser utilizadas, visto risco de efeitos colaterais significantes².

Os glicocorticóides orais ou intravenosos são indicados para manejo da descompensação aguda e prevenção de novas exacerbações⁴. A dose prevista é de 40mg de prednisona por 5 a 7 dias^{2,4}, uma vez que maior tempo de exposição aos glicocorticóides não demonstrou benefício no tratamento da EADPOC⁴.

O uso de antibióticos deve ser criterioso para evitar resistência bacteriana e possíveis efeitos colaterais⁶. Critérios para indicação de antibioticoterapia: pacientes com três sintomas cardinais da EADPOC, dois dos sintomas cardinais, sendo um deles secreção purulenta, necessidade de suporte ventilatório invasivo ou não invasivo² ou critérios laboratoriais indicando infecção bacteriana⁷. Terapêuticas de escolha para esses pacientes são amoxicilina associada à ácido clavulânico, fluoroquinolona respiratória ou macrolídeo⁴ por 5 a 7 dias^{2,6}.

CRITÉRIOS DE INTERNAMENTO E MANEJO DE VIAS AÉRAS DA EADPOC GRAVE

Dispneia grave mesmo ao repouso, taquipneia, insaturação arterial, rebaixamento do nível de consciência, insuficiência respiratória aguda, refratariedade ao tratamento inicial e pacientes com múltiplas comorbidades são critérios clínicos que indicam necessidade de hospitalização e tratamento emergencial².

Nos casos acima citados, é recomendada classificação de gravidade: 1) sem risco de Insuficiência Respiratória Aguda (IRpA) - apresentam frequência respiratória (FR) entre 20-30 incursões respiratórias por minuto (irpm), ausência de esforço respiratório ou rebaixamento do nível de consciência (RNC), hipoxemia revertida com máscara de Venturi com FiO₂ máxima de 28-35% e ausência de aumento de PaCO₂; 2) IRpA sem risco de vida - pacientes com FR maior que 30 irpm, ausência de RNC, uso de musculatura acessória, hipoxemia revertida com uso de máscara de Venturi com FiO₂ 25-30% e hipercapnia; e 3) IRpA com risco de vida - pacientes com FR maior que 30 irpm, RNC, uso de musculatura acessória, hipoxemia não revertida com uso de máscara de Venturi ou necessitando de FiO₂ maior que 40%, hipercapnia ou acidose respiratória.

Nos pacientes hipoxêmicos, o fornecimento de O₂ deve ser instituído visando saturação entre 88-90%. Gasometrias arteriais frequentes² devem ser coletadas para garantir pressão parcial de oxigênio (PaO₂) de no máximo 60mmHg, uma vez que valores maiores aumentam o risco de retenção de dióxido de carbono e insuficiência respiratória aguda hipercápnica¹.

Na presença de acidose respiratória (PCO₂ maior que 45mmHg e pH inferior à 7,35), hipoxemia persistente a despeito do fornecimento de O₂ suplementar, ou sinais de fadiga/esforço respiratório, suporte ventilatório deve ser instituído. A ventilação não invasiva (VNI) sempre deve ser preferida inicialmente antes da ventilação invasiva, com exceção dos casos de intolerância ou falha da VNI, parada cardiorrespiratória, rebaixamento do nível de consciência, broncoaspiração e instabilidade hemodinâmica².

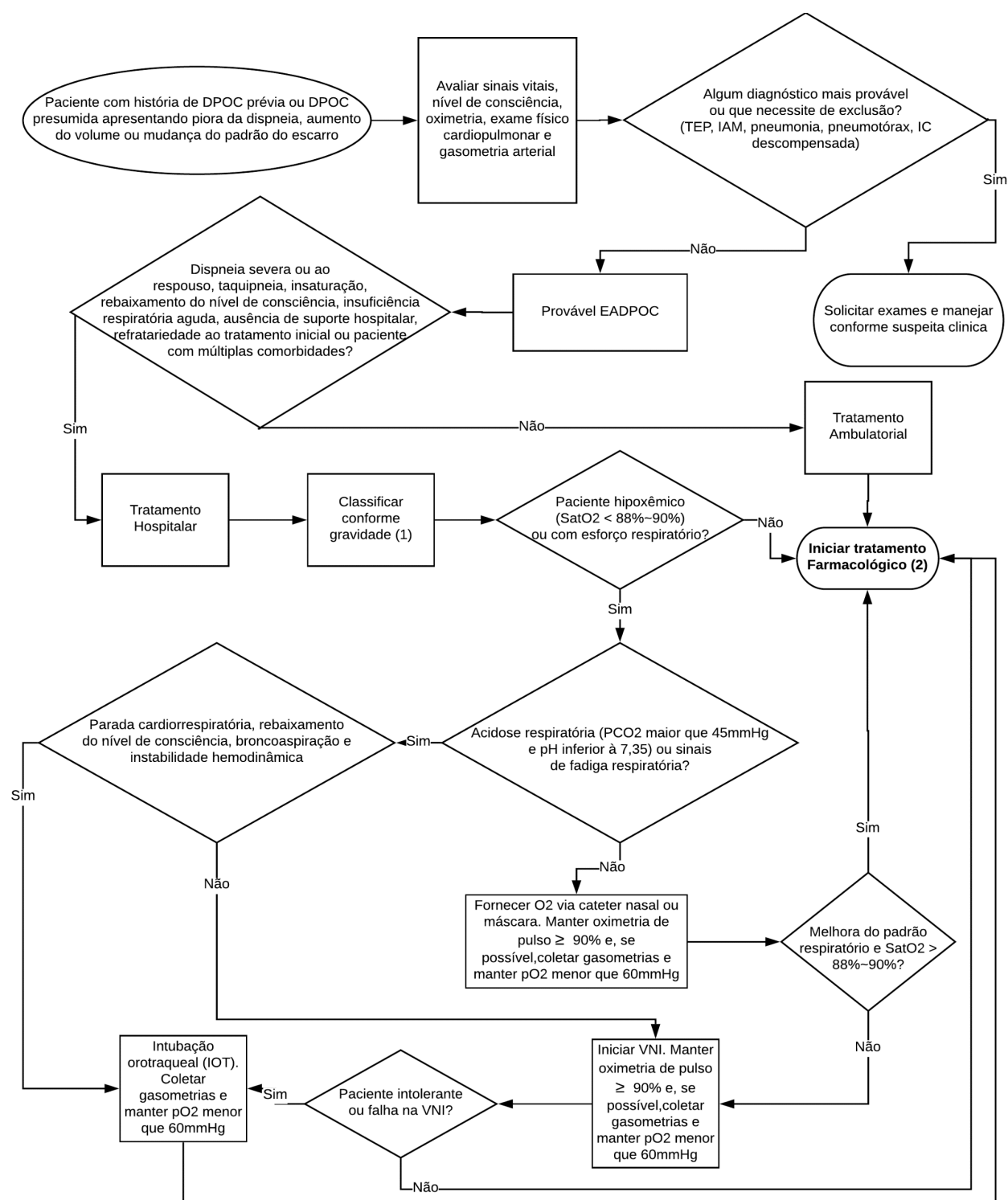
CONDUTAS PRÉ-ALTA HOSPITALAR

Não existem dados suficientes para estabelecer o tempo de duração do internamento de uma exacerbação de DPOC¹. Os critérios de alta dependem da melhora clínica e de PaO₂ estável acima de 60mmHg por no mínimo 12 horas³. Antes da alta hospitalar, os pacientes devem iniciar terapia otimizada para DPOC, como broncodilatadores de longa ação com ou sem corticóides inalatórios. Os pacientes devem ser orientados quanto à cessação do tabagismo, necessidade de vacinação anti Influenza e anti Pneumocócica, uso correto dos dispositivos inalatórios, entendimento da doença e da necessidade de tratamento contínuo. É indicado acompanhamento precoce, com monitorização ambulatorial das alterações nos parâmetros espirométricos¹.

REFERÊNCIAS

1. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: latest evidence and clinical implications – Qureshi, Hammad; Sharafkhaneh, Amir; Hanania, Nicola A. – 2014. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040622314532862>>.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – 2018. Disponível em: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf>.
3. Management of COPD Exacerbations – ANN E. EVENSEN, MD, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Verona, Wisconsin – 2010. Disponível em: <<https://www.aafp.org/afp/2010/0301/p607.html>>.
4. Management and prevention of exacerbations of COPD – Aaron, Shawn D., University of Ottawa – 2014. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/349/bmj.g5237>>.
5. COPD exacerbations: definitions and classifications – S. Burge, J.A. Wedzicha – European Respiratory Journal 2003. Disponível em: <http://erj.ersjournals.com/content/21/41_suppl/46s>.
6. Acute exacerbation of COPD – Ko, Fanny W.; Chan, Ka Pang; Hui, David S.; Goddard, John R.; Shaw, Janet G.; Reid, David W.; Yang Ian A. – 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/resp.12780>>.
7. When should acute exacerbations of COPD be treated with systemic corticosteroids and antibiotics in primary care: a systematic review of current COPD guidelines – Laue, Johanna; Reierth, Eirik; Melbye, Hasse – 2015. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/npjcpm20152.pdf>>

FLUXOGRAMA



DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica, **EADPOC:** Exacerbação aguda da DPOC, **TEP:** Tromboembolismo pulmonar, **IAM:** Infarto Agudo do Miocárdio, **IC:** Insuficiência Cardíaca, **SatO2:** Saturação de oxigênio, **PCO2:** Pressão Parcial de Dióxido de Carbono, **PO2:** Pressão Parcial de Oxigênio, **VNI:** Ventilação Não Invasiva. **(1) Critérios de Gravidade:** 1) Sem risco de Insuficiência Respiratória Aguda (IRpA) - apresentam frequência respiratória (FR) entre 20-30 incursões respiratórias por minuto (irpm), ausência de esforço respiratório ou rebaixamento do nível de consciência (RNC), hipoxemia revertida com máscara de Venturi com FiO2 (Fra-Jão Inspirada de Oxigênio) máxima de 28-35% e ausência de aumento de PaCO2; 2) IRpA Sem Risco de Vida - pacientes com FR maior que 30 irpm, ausência de RNC, uso de musculatura acessória, hipoxemia revertida com uso de máscara de Venturi com FiO2 25-30% e hipercapnia; e 3) IRpA Com Risco de Vida - pacientes com FR maior que 30 irpm, RNC, uso de musculatura acessória, hipoxemia não revertida com uso de máscara de Venturi ou necessitando de FiO2 maior que 40%, hipercapnia ou acidose respiratória. **(2) Tratamento Farmacológico:** β2 agonistas de curta ação associados ou não a anticolinérgicos de curta ação enquanto durarem os sintomas da EADPOC e 40mg de prednisona via oral (ou equivalente via intravenosa) por 5 dias. Se paciente apresentar os três sintomas cardinais da EADPOC (piora da dispnéia, aumento da secreção e secreção purulenta), dois dos sintomas cardinais, sendo um dele secreção purulenta ou necessidade de VNI/IOT, iniciar antibioticoterapia (amoxicilina associada à ácido clavulânico, fluoroquinolona respiratória ou macrolídeo) por 5 dias a 7 dias.

Figura 1. Fluxograma de manejo da exacerbação aguda do DPOC.

PROTOCOLOS CLÍNICOS**MANEJO AMBULATORIAL DE INSULINOTERAPIA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2****AMBULATORIAL MANAGEMENT INSULINOTHERAPY IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2**Aliny Weber Kuhn¹. Orientador: Dr Vicente F.C. Andrade²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR

2. Preceptor da Residência de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Aliny Weber Kuhn - alinywk@hotmail.com

EPIDEMIOLOGIA

O diabetes mellitus (DM) é um problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento. Em 2015, a Federação Internacional de Diabetes estimou que esta comorbidade está presente em 8,8% da população mundial entre 20 a 79 anos de idade, sendo o Brasil o quarto país com maior número absoluto. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a DM é o terceiro fator, em importância, de causa de mortalidade prematura, superada apenas pela hipertensão e tabagismo.¹

DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

O Diabetes Mellitus tipo 2 corresponde a cerca de 90 a 95% de todos os casos de DM. É uma doença com fatores genéticos envolvidos e com grande contribuição de fatores ambientais, como: sedentarismo, mal hábitos alimentares, obesidade e síndrome metabólica.^{1,2,3}

O desenvolvimento da hiperglicemia ocorre em decorrência da resistência insulínica, aumento da gliconeogênese hepática, deficiência na síntese e secreção insulínica, disfunção incretínica e aumento da reabsorção renal da glicose.³

Na maioria das vezes, afeta indivíduos a partir dos quarenta anos de idade e geralmente é assintomática ou oligossintomática por um longo período, sendo o diagnóstico realizado laboratorialmente ou por complicações crônicas. Com menor frequência, apresentam sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento).^{1,2,3,5,6}

RASTREIO

Tabela 1. Critérios para o rastreio do DM2.

>45 anos	
<45 anos	
• Parente de primeiro grau com DM	• HDL colesterol <35mg/dl ou TG >250mg/dl
• Raça/etnia de alto risco para DM (latinos, americanos, negros)	• Sedentarismo
• HAS ou em tratamento	• Outras condições associadas a resistência insulínica (acantose nigricans ou obesidade severa)

DIAGNÓSTICO

Tabela 2. Critérios diagnósticos de Pré-DM e DM.

	Glicemia de Jejum (mg/dl)	TOTG (mg/dl)	HbA1c (%)	Glicemia aleatória (mg/dl)
Pré-DM	≥ 100 e <126	≥140 e <200	≥5,7% e 6,5	
DM	>126	>200	>6,5	>200 com sintomas de hiperglicemia

São necessárias 2 medidas ou 2 testes para confirmação, exceto se >200 mg/dl com sintomas

CONTROLE GLICÊMICO

Anual:

- Se estável: HbA1ac a cada 6 meses¹.
- Se instável: HbA1c a cada 3-4 meses¹.

Diário:

- Pacientes em uso de insulina basal e/ou agentes orais: glicemia de jejum é válido; idealmente seria o mesmo esquema que basal bolus².
- Paciente em uso de insulino terapia basal bolus: No mínimo quatro medidas ao dia, sempre antes das refeições principais, ao deitar e, idealmente, antes e 2 horas depois das refeições para ajuste da insulina bolus, havendo pelo menos uma vez por mês uma medida de madrugada (entre 3 e 4 horas). Além de situações especiais, como antes e depois de um exercício intenso².

METAS GLICÊMICAS

Criança e adolescentes: <7,5%^{1,2}

Adultos (ADA):

- Pré prandial: 80 a 130mg/dl
- Pós prandial: <180mg/dl (medida 1 a 2 horas pós prandial)
- HbA1c: <7%

Idosos⁴:

Tabela 3. Hemoglobina glicada (HbA1c) no idoso.

• Idoso saudável	<7,5%
• Idoso com múltiplas doenças crônicas ou ≥ 2 dificuldades de atividades do dia a dia ou alteração cognitiva leve/moderada	<8%
• Idoso com baixa expectativa de vida ou doenças em estágios terminais ou alteração cognitiva moderada/severa ou dependência para atividades diárias	<8,5%

Em casos selecionados a meta pode ser mais rígida (< 6,5%), desde que isso seja seguro ao paciente e com baixa frequência de hipoglicemias.

Tolera-se alvos mais altos em outras situações clínicas, como insuficiência renal ou hepática, hipoglicemias assintomáticas/ graves, complicações micro ou macrovasculares significativas^{1,2,3,4}

QUANDO INICIAR A INSULINOTERAPIA EM PACIENTES COM DM ^{1,7}

Tabela 4. Quando iniciar insulino terapia no DM2.

• Hiperglicemia persistente com 3 ou mais agentes orais	• Uso de metformina em dose máxima e HbA1c >8,5% (2ª linha)
• HbA1c >9,5%	• Glicemia de jejum 250 mg/dl
• Glicemia aleatória >300 mg/dl	• Cetonúria
• Sinais e sintomas de hiperglicemia	• Gravidez
• Insuficiência renal com Clearance <30 ml/min/1,73m ²	• Insuficiência hepática

ATENÇÃO

Em condições fisiológicas: a insulina passa diretamente do pâncreas para o fígado, onde até dois terços dela é extraída antes de entrar na circulação sistêmica, diminuindo a insulina periférica. Em todas as terapias atuais, há alteração nesta fisiologia, causando o aumento da insulina periférica.^{7,8}

Desvantagens de insulino terapia (dose e tempo dependente)^{8,9}:

- Aumento de peso;
- Hipoglicemia;
- Hiperinsulinização iatrogênica: além dos ditos acima, predispõe à inflamação crônica, maior resistência insulínica, exaustão das células beta, aterosclerose, hipertensão, insuficiência cardíaca, distúrbios autonômicos e arritmias;
- Aumento do risco de eventos cardiovasculares, câncer, doença de Alzheimer e mortalidade por todas as causas;
- Estudos demonstram que o uso de metformina, pioglitazona, inibidores da DPP-4, agonista do GLP-1 e os inibidores de SGT-2, usados sozinhos e/ou em combinação, permitem um tratamento eficaz, sem induzir hipoglicemia, ganho de peso ou hiperinsulinemia iatrogênica.

TIPOS DE INSULINA

Tabela 5. Tipos de Insulina.

MOLÉCULA	PICO	DURAÇÃO	USO
AÇÃO RÁPIDA			
<u>Lispro</u>	0,5 a 2 horas	4 a 5 horas	<u>Prandial</u>
<u>Asparte</u>	1 a 2 horas	4 a 6 horas	<u>Prandial</u>
<u>Glulisina</u>	0,5 a 2 horas	3 a 4 horas	<u>Prandial</u>
AÇÃO CURTA			
<u>Regular</u>	2 a 3 horas	5 a 8 horas	<u>Prandial</u>
AÇÃO INTERMEDIÁRIA			
<u>NPH</u>	4 a 10 horas	10 a 18 horas	Basal
<u>NPL (lispro-protamina)</u>			Somente forma bifásica
<u>NPA (asparte-protamina)</u>			Somente forma bifásica
<u>Detemir</u>	6 a 8 horas	18 a 22 horas	Basal
AÇÃO LONGA			
<u>Glargina U100</u>	Não tem	20 a 24 horas	Basal
AÇÃO ULTRALONGA			
<u>Degluteca</u>	Não tem	>24 horas	Basal
<u>Glargina U300</u>	Não tem	Até 48 horas	Basal
AÇÃO BIFÁSICA			
<u>NPH/regular 70/30</u>	1 a 4 horas (duplo)	10 a 16 horas	Basal-plus e basal-bolus
<u>NPL/lispro 75/25</u>	1 a 4 horas (duplo)	10 a 16 horas	Basal-plus e basal-bolus
<u>NPL/lispro 50/50</u>	1 a 4 horas (duplo)	10 a 16 horas	Basal-plus e basal-bolus
<u>NPA/asparte 70/30</u>	1 a 4 horas (duplo)	Até 24 horas	Basal-plus e basal-bolus

COMO INICIAR A INSULINOTERAPIA

1. Funções⁷

- Insulina Basal: suprimir a produção de gliconeogênese hepática e manter a normoglicemia em jejum
- Insulinas pré-prandiais: cobrir os requisitos adicionais após a absorção dos alimentos

2. 1º passo: Insulinização Basal

É o regime inicial mais conveniente, começando com 0,1 a 0,2 unidades / kg / dia (mínimo 10 UI). Geralmente é prescrita em conjunto com agentes hipoglicemiantes orais.^{2,5,7} Tanto a insulina NPH ou detemir serão iniciadas em bedtime, já a glargina ou deglutec podem ser introduzidas pela manhã ou à noite. Se a glicemia for >250mg/dl ou o paciente aparenta ser resistente a insulina, doses mais altas devem ser iniciadas.⁷

A titulação da dose deve ser feita com base na glicemia de jejum, ajustando-se 2 a 3 UI a cada 2 a 3 dias, até atingir a meta estabelecida^{2,5,7}. Em caso de glicemia de jejum otimizada, porém HbA1C alterada, solicitar ao paciente que faça o controle de dextros pré-prandiais (idealmente juntos com dextros pós-prandiais), pelo menos 1 semana antes da consulta⁷. Se antes do jantar a glicemia estiver alta, inclui a opção de adicionar a NPH pela manhã ou iniciar o próximo passo.⁷

3. 2º passo: Terapia combinada

Deve ser considerada se a dosagem da insulina basal estiver em doses altas (maior do que 0,5U/Kg/dia) e a HbA1c permanecer acima da meta, especialmente se houver um bom controle glicêmico de jejum e/ou hipoglicemia frequentes^{1,2,5}. As drogas orais presentes podem ser mantidas, exceto os secretagogos que devem ser reduzidos ou retirados.^{2,7}

3.1. Insulinização em bolus

A adição da insulina pré-prandial vai depender do esquema preconizado. Pode se adicionar uma única injeção de análogo de insulina de ação rápida (lispro, aspart ou glulisina) antes da refeição maior. A dose inicial recomenda nas refeições é de 4 unidades, ou 0,1UI/Kg ou 10% da dose basal.^{1,2,5} Outra opção seria a introdução conforme as glicemia capilares, por exemplo: dextros alterados antes do jantar, pode ser introduzir a insulina regular ou aumentar a dose da NPH da manhã.

A titulação da dose deve ser feita com base na monitorização glicêmica pós-prandial. O aumento da dose pode ser feito com 1-2 unidades ou 10-15% uma ou duas vezes na semana. ^{1,2,5}

A dose total diária de insulina nos esquemas de reposição plena varia de 0,5 a 1,5 U/kg, dependendo do grau de resistência insulínica. Um regime basal em bolus deve fornecer 50% do total de insulina diária na forma de insulina basal. ^{1,3,6}

3.2. Insulinas pré-misturadas

Mudança para insulina pré-misturada duas vezes ao dia. Inicialmente dividir a dose em 2/3 pela manhã e 1/3 a noite ou 1/2 pela manhã e 1/2 a noite. Pode-se aumentar a dose da insulina 1-2 UI ou 10-15% uma ou duas vezes na semana. Caso a Hb1AC persista elevada, associar uma terceira pré-mistura no almoço. ^{1,2,5}

3.3. Associação com análogo de GLP-1

Em 2016, o FDA aprovou dois produtos combinados fixo-duplo, uma vez ao dia, contendo insulina basal mais um agonista do receptor GLP-1: insulina glargina mais lixisenatida e insulina degludec mais liraglutida.³

Pode-se considerar a flexibilidade do esquema para o início e ajuste da insulinoterapia no DM2. Se não houver melhora, considerar a mudança de um regime para outro ^{1,2,5}

AJUSTE PARA EXERCÍCIOS FÍSICOS

Nos indivíduos com DM2, caso estejam bem insulinizados ou tenham uma boa reserva insulínica, especialmente no período pós-prandial, o exercício, de intensidade leve a moderada, ajuda a diminuir a glicemia.¹

Se paciente com insulinização plena:

Tabela 6. Redução da dose de insulina ultrarrápida da refeição pré-exercício

Intensidade do exercício (% de VO2 máx.)	Redução da dose de insulina (%)	
	30 minutos de exercícios	60 minutos de exercícios
25	25	50
50	50	75
75	75	Não aplicar

Hipoglicemias noturnas são acentuadas quando atividade física é feita à tarde ou à noite. A redução da taxa basal noturna e/ou ingestão de 15 a 30 g de carboidrato no lanche noturno podem atenuar esse risco¹.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

- Pacientes com TFG < 30 mL/min têm absoluta contraindicação para o uso de metformina¹;
- Em valores de TFG de 30 a 59 mL/min, pode ser usado metformina na metade da dose, ou seja, 1g/dia¹;
- Inibidores de DPP-4, apenas a linagliptina não requer ajuste com a função renal, os outros tem ajustes conforme estágios da DRC¹;
- Dos análogos do GLP-1, estão indicados apenas se TFG >30ml/min, porém o albiglutina (análogo de longa duração- com uso semanal) pode ser usado em diferentes estágios da DRC¹.

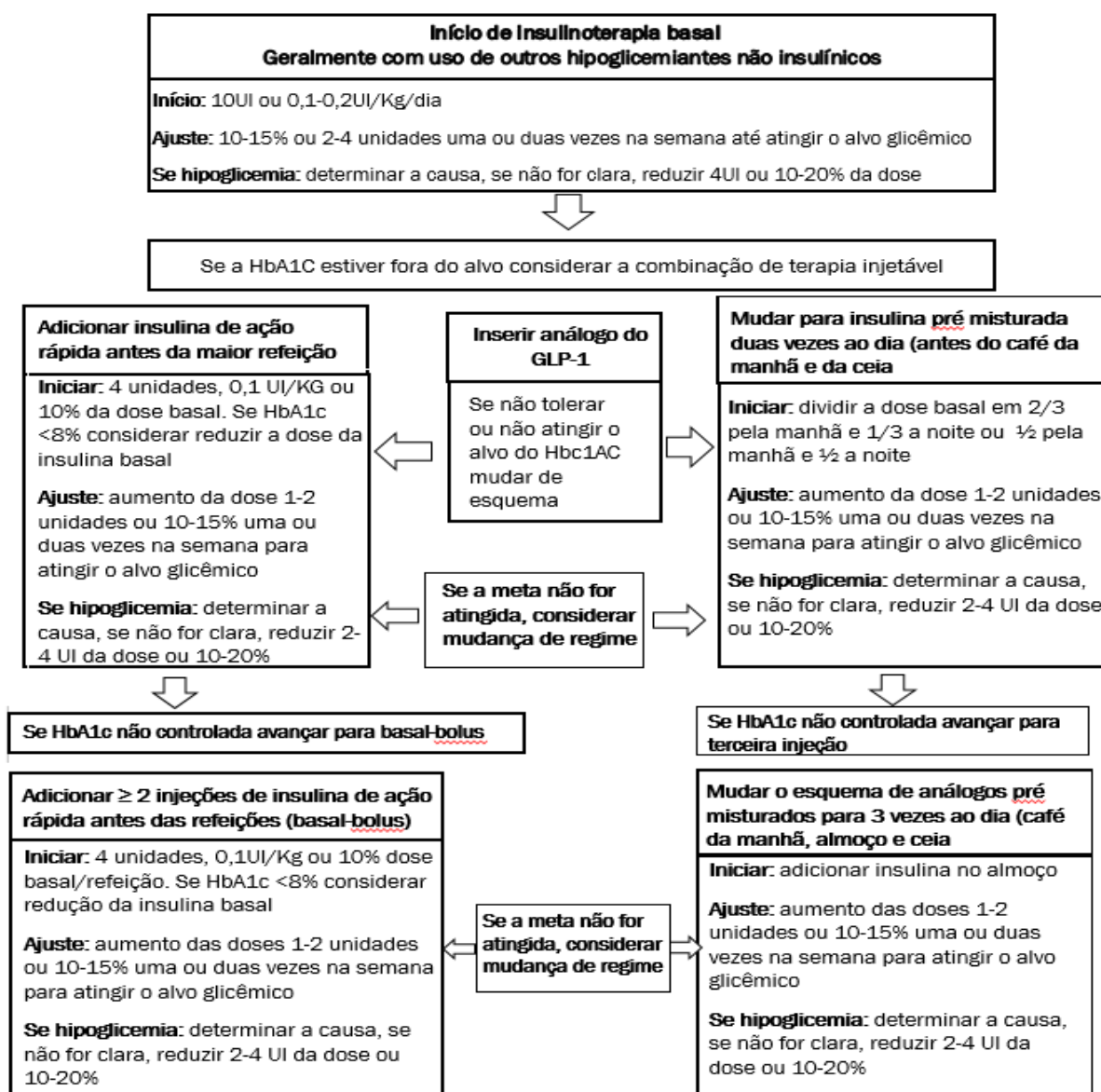
PACIENTE EM JEJUM

- Administrar a dose habitual da insulina a noite;
- Não aplicar a insulina na manhã do dia;
- Avisar que é diabético;
- Aplicar a dose da insulina da manhã, assim que tiver a primeira refeição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017-2018.
2. American Diabetes Association. Diabetes Care, The Jour of Clin and Applied Res and Education, 2018, Vol 41(1), 2018.
3. Marwan, M.H. Insulin treatment for type 2 diabetes: When to start, which to use. Cleveland Clin Jour of Med, 78 (5), 2011.
4. Kirman et al., Diabetes in Older Adults. Journ Diabetes Care, 2012. Vol 35, 2637-2638
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento oficial SBD nº02/2017. Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo SBD, 2017.
6. Secretaria do estado do Paraná. Linha Guia de Diabetes Mellitus. Superintendência de Atenção à saúde, 2018.
7. McCulloch DK, Nathan DM, Mulder JE. Insulin Therapy in type 2 diabetes mellitus, em <http://uptodate.com/contents/insulin-therapy-in-type-2-diabetes-mellitus>. Acessado 05/05/2018
8. Herman E.M., O'Keefe J.H., Bell D.H., Schwartz S.S., Insulin Therapy Increases Cardiovascular Risk: Time for a Sea of Change in Type 2 Diabetes treatment, Progress in Cardiovascular Diseases (2017), doi: 10.1016/j.pcad.2017.09.00
9. Stanley S. S, Jellinger S.P, Herman M.E. Obviating Much of the Need for Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Re-Assessment of Insulin Therapy's Safety Profile. Postgraduate Medicine, 2016 DOI: 10.1080/00325481.2016.119195

FLUXOGRAMA



Modificado de ADA 2018

Figura 1. Fluxograma de manejo ambulatorial de insulinoterapia em pacientes com DM2.

PROTÓCOLOS CLÍNICOS

SEGUIMENTO AMBULATORIAL DO PACIENTE COM DPOC
FOLLOW UP OF PATIENTS WITH COPDBárbara Benevides Rehme¹. Orientadora: Leda Maria Rabelo²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR

2. Médica especialista em pneumologia e professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná

Contato do Autor / Mail to:

Bárbara Benevides Rehme - ba.rehme@gmail.com

INTRODUÇÃO

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é caracterizada por obstrução crônica do fluxo aéreo devido a um processo inflamatório que atinge vias aéreas e alvéolos, geralmente secundário a exposição crônica a partículas ou gases nocivos. A DPOC é a quarta principal causa de morte nos Estados Unidos¹ e está entre as 5 principais causas de internamento no sistema público de saúde no Brasil em maiores de 40 anos², o que pode ser evitado por meio do manejo ambulatorial adequado.

QUADRO CLÍNICO

Levanta-se a suspeita clínica de DPOC diante de pacientes com hábito tabágico atual ou pregresso (carga tabágica igual ou superior a 20 anos/maço) que apresentem sintomas respiratórios crônicos, sendo a dispnéia o sintoma cardinal. Existem dois fenótipos clássicos descritos: enfisematoso e bronquítico - o mais comum, no entanto, são indivíduos com características clínicas, funcionais e de imagem dos dois fenótipos.

Bronquite crônica apresenta-se classicamente como tosse produtiva e infecções pulmonares recorrentes, com o famoso fenótipo *blue bloater*. Já no enfisema, a destruição de septos alveolares promove limitação da perfusão pulmonar, que resulta em história arrastada de dispnéia progressiva e hipoxemia, bem como fadiga muscular e perda de peso, caracterizando o *pink puffer*.

Para o diagnóstico definitivo, é indispensável a espirometria com prova broncodilatadora. A limitação ao fluxo aéreo é definida pela presença da relação VEF1/CVF (volume expiratório forçado no primeiro segundo / capacidade vital forçada) abaixo de 0,70 no pós-broncodilatador.

Para instituir o tratamento, é necessário classificar os pacientes conforme grau de obstrução evidenciado pela espirometria, número de exacerbações no último ano e sintomatologia, inseridos na classificação GOLD³.

CLASSIFICAÇÃO GOLD 2017

A classificação GOLD é definida pelo grau de obstrução (1 a 4) e pela sintomatologia e exacerbações (A, B, C, D).

1. Grau de Obstrução

O grau de obstrução é determinado pelo valor do VEF 1 pós broncodilatador e varia da obstrução leve (VEF1 > 80% - GOLD 1) a obstrução grave (VEF1 < 30% - GOLD 4). (Tabela 1)

Tabela 1. Classificação GOLD por grau de obstrução

	VEF1 Pós Broncodilatador (%)
GOLD 1	≥80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	<30

2. Grupo ABCD

O grupo ABCD é definido pela intensidade de sintomas através do índice de dispneia modificado do MRC (mMRC) e o número de exacerbações no último ano. O mMRC leva em consideração a percepção dos sintomas na vida diária do paciente e varia de zero (falta de ar ao realizar exercício intenso) a 4 (falta de ar aos mínimos esforços), conforme mostra a tabela 2.

Pacientes com mMRC 0 a 1 pertencem aos grupos A ou C, enquanto o mMRC > 2 os coloca nos grupos B ou D. O que os diferencia é o número de exacerbações no último ano, sendo que pacientes que tiveram de 0 a 1 exacerbação sem internação são das categorias A ou B, enquanto os que tiveram a partir de duas exacerbações ou um internamento ou mais são dos grupos C ou D (Figura 1).

Tabela 2. Índice de Dispneia Modificado do MRC (Medical Research Council)

mMRC	Queixa
0	"Tenho falta de ar somente ao realizar exercício intenso"
1	"Tenho falta de ar quando apresso o passo ou subo escadas ou ladeira"
2	"Ando mais devagar do que as pessoas da minha idade"
	"Preciso parar para respirar quando ando na minha velocidade"
3	"Preciso parar por falta de ar 1 quadra"
4	"Sinto tanta falta de ar que não saio de casa"
	"Preciso de ajuda para me vestir ou tomar banho"

		Exacerbações
	C	D
	A	B
mMRC	0-1	≥2
		≥ 2 ou ≥ 1 com internamento
		0-1

Figura 1. Classificação de GOLD em grupos conforme número de exacerbações e intensidade da dispneia

PROGNÓSTICO

A classificação da doença segundo o documento GOLD é indispensável durante o acompanhamento do paciente com DPOC, pois determina a conduta terapêutica a ser adotada. No entanto, é insuficiente para avaliar a gravidade da doença, pois ignora outros determinantes prognósticos, como o índice de massa corporal (IMC) e a capacidade de realizar exercícios (teste de caminhada de 6 minutos). Em 2004 foi criado o índice de BODE (Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index), com o objetivo de prever chance de sobrevivência desses pacientes num intervalo de 4 anos, variando de 20% a 80%, de acordo com o número de pontos obtidos na tabela 3.

Pode-se perceber que o baixo IMC, bem como curta distância percorrida no teste de caminhada, podem agregar pior prognóstico, mesmo na vigência de sintomatologia discreta ou pouca obstrução na espirometria.

Tabela 3. Índice de BODE

Variáveis	Pontos			
	1	2	3	4
VEF1 pós broncodilatador (%)	≥65	50-64	36-49	≤35
Teste de caminhada de 6 minutos (m)	≥350	250-349	140-249	≤249
mMRC	0-1	2	3	4
IMC	>21	≤21		

Pontos	Sobrevida em 4 anos
0-2	≈ 80%
3-4	≈ 70%
5-6	≈ 60%
7-10	≈ 20%

SEGUIMENTO AMBULATORIAL

A periodicidade das consultas deve ser individualizada de acordo com a gravidade do paciente. É recomendável realizar consultas anuais para reavaliar a classificação da doença, ajustar o tratamento medicamentoso, considerar exames complementares e fornecer orientações.

Os exames solicitados são: espirometria, raio-X ou tomografia de tórax, teste de caminhada de 6 minutos e exames laboratoriais. Sua periodicidade e relevância constam na tabela 4.

Tabela 4. Exames complementares no seguimento ambulatorial de pacientes com DPOC

Exame		Periodicidade	Observação
Imagem	Radiografia de tórax	Pelo menos 1 no curso da doença	- Diagnóstico diferencial
	Tomografia de tórax	Pelo menos 1 no curso da doença	- Diagnóstico diferencial - Acompanhamento (identificar complicações: fibrose, TEP crônico, neoplasia)
	Ecocardiograma	Se indicação	- Identifica hipertensão pulmonar (indicação de oxigenioterapia pulmonar)
Função pulmonar	Espirometria	Anual	- Se paciente grave ou discrepância clínico funcional, incluir volumes pulmonares e estudo da difusão pulmonar.
	Teste de caminhada 6'	Anual	- Definição prognóstica
Laboratoriais	Gasometria arterial	Se saturação de O ₂ ≤ 92% ou cor pulmonale	- Define indicação de oxigenioterapia domiciliar
	Hemograma completo	Anual	- Anemia normocítica normocrômica (efeito de interleucinas na medula óssea) - Policitemia (secundária a hipoxemia crônica) - Leucocitose (inflamação sistêmica, preditor de exacerbações) - Eosinofilia (> 300: maior probabilidade de resposta ao corticoide inalado)
	Fibrinogênio	Anual	- Marcador inflamatório (> 350)
	PCR	Anual	- Marcador inflamatório

TEP - tromboembolismo pulmonar

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Todos os pacientes devem ser orientados sobre: cessar tabagismo; vacina anti-influenza no outono (anual) e anti-pneumocócica (reforço em 5 anos); suporte nutricional (especialmente em caso de perda de peso superior a 10% em 6 meses) e reabilitação pulmonar/exercício físico.

Em pacientes com hipoxemia em repouso, com terapêutica otimizada e longe de uma exacerbação aguda, deve-se considerar a oxigenioterapia domiciliar (15 horas por dia ou mais) para manter a saturação arterial acima de 90%, promovendo aumento da sobrevida em hipoxemia grave. Suas indicações constam na figura 2. Deve-se realizar nova gasometria arterial com e sem uso do oxigênio após 60-90 dias do início da oxigenioterapia para reavaliação.

PaO₂ ≤ 55 mmHg ou SaO₂ ≤ 88%	<i>com 2 confirmações ao longo de 3 semanas</i>
PaO₂ 55-60 mmHg +	Hipertensão pulmonar ou Policitemia (VG > 55%) ou Sinais clínicos de cor pulmonale

Figura 2. Indicações de oxigenioterapia domiciliar

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Tem como objetivos: reduzir sintomas, reduzir frequência e intensidade das exacerbações, melhorar a tolerância ao exercício físico e melhora de qualidade de vida. Ele se baseia principalmente no uso de broncodilatadores inalatórios de curta e de longa duração, que podem ser beta₂-agonistas ou anticolinérgicos, associados ou não a corticoides inalatórios. A tabela 6 mostra os principais fármacos inalatórios utilizados no tratamento do DPOC³ e a figura 3, os tipos de dispositivos utilizados. A escolha do tratamento segue o algoritmo de GOLD 2017³ (tabela 5).

Tabela 5. Tratamento de escolha segundo o GOLD 2017

GOLD	Tratamento	Observação
Grupo A (0-1 exacerbação/ano e mMRC 0-1)	Broncodilatador de curta duração (SABA ou SAMA) ou Broncodilatador de longa duração (LABA ou LAMA)	A escolha depende da percepção do paciente sobre alívio dos sintomas.
Grupo B (0-1 exacerbação/ano e mMRC ≥ 2)	Broncodilatador de longa duração (LABA ou/+ LAMA)	<ul style="list-style-type: none"> A escolha depende da percepção do paciente sobre alívio dos sintomas; Se dispneia grave ou persistência dos sintomas: associar LABA + LAMA. Reavaliar resposta em 4 meses (voltar para monoterapia).
Grupo C (≥ 2 exacerbações/ano e mMRC 0-1)	Broncodilatador de longa duração (LAMA)	Se novas exacerbações: <ul style="list-style-type: none"> Acrescentar LABA / LAMA ou LABA + ICS (segunda escolha⁴, devido a risco aumentado de pneumonia⁵)
Grupo D (≥ 2 exacerbações/ano e mMRC ≥ 2)	Broncodilatador de longa duração combinado (LABA + LAMA)	Se novas exacerbações: <ul style="list-style-type: none"> LABA + LAMA + ICS (risco aumentado de pneumonia⁵) Macrolídeo ou iPDE4

SAMA - short-acting muscarinic antagonist; SABA: short-acting beta-agonist; LAMA: Long-acting muscarinic antagonist; LABA: Long-acting beta-agonist; ICS: corticoide inalatório; iPDE4: inibidor da enzima PDE4 (Roflumilast®).

Tabela 6: principais fármacos inalatórios no tratamento do DPOC

Classe		Nome do fármaco	Nome comercial	Tipo de Inalador
Beta-2 agonistas	Curta duração (SABA)	Fenoterol 100mcg	Berotec®	Spray
		Salbutamol 100mcg *	Aerolin®	Spray
	Longa duração (LABA)	Formoterol 12mcg **	Foradil® Fluir®	Aerolizer
		Indacaterol 150mcg	Onbrize®	Aerolizer
		Olodaterol 2,5mcg	Striverdi®	Respimat
Anticolinérgicos	Curta duração (SAMA)	Brometo de Ipratrópio 40mcg *	Atrovent N®	Spray
	Longa duração (LABA)	Brometo de Glicopirrônio 50mcg	Seebri®	Aerolizer
		Brometo de Tiotrópio 2,5mcg	Spiriva®	Respimat
		Brometo de Umeclidínio 62,5mcg	Vanisto®	Ellipta
Combinados	SABA + SAMA	Fenoterol + Ipratrópio	Duovent N®	Spray
	LABA + LAMA	Indacaterol + Glicopirrônio	Ultibro®	Aerolizer
		Vilanterol + Umeclidínio	Anoro®	Ellipta
	LABA + Corticoide	Formoterol 6mcg+ Beclometasona 100mcg	Fostair®	Spray e DPI
		Formoterol 12mcg+ Budesonida 400mcg **	Alenia®	Aerolizer
			Symbicort®	Spray e Turbohaler
			Foraseq®	Aerolizer
		Salmeterol 50mcg + Propionato de Fluticasona 250mcg	Seretide®	Diskus
		Vilanterol 25mcg+ Furoato de Fluticasona 100mcg	Relvar®	Ellipta

SAMA - short-acting muscarinic antagonist; SABA: short-acting beta-agonist; LAMA: Long-acting muscarinic antagonist; LABA: Long-acting beta-agonist

* Disponíveis pela farmácia popular

** Disponíveis pela Secretaria Estadual de Saúde, via Liberação de Medicação Especial com solicitação médica e laudo de espirometria

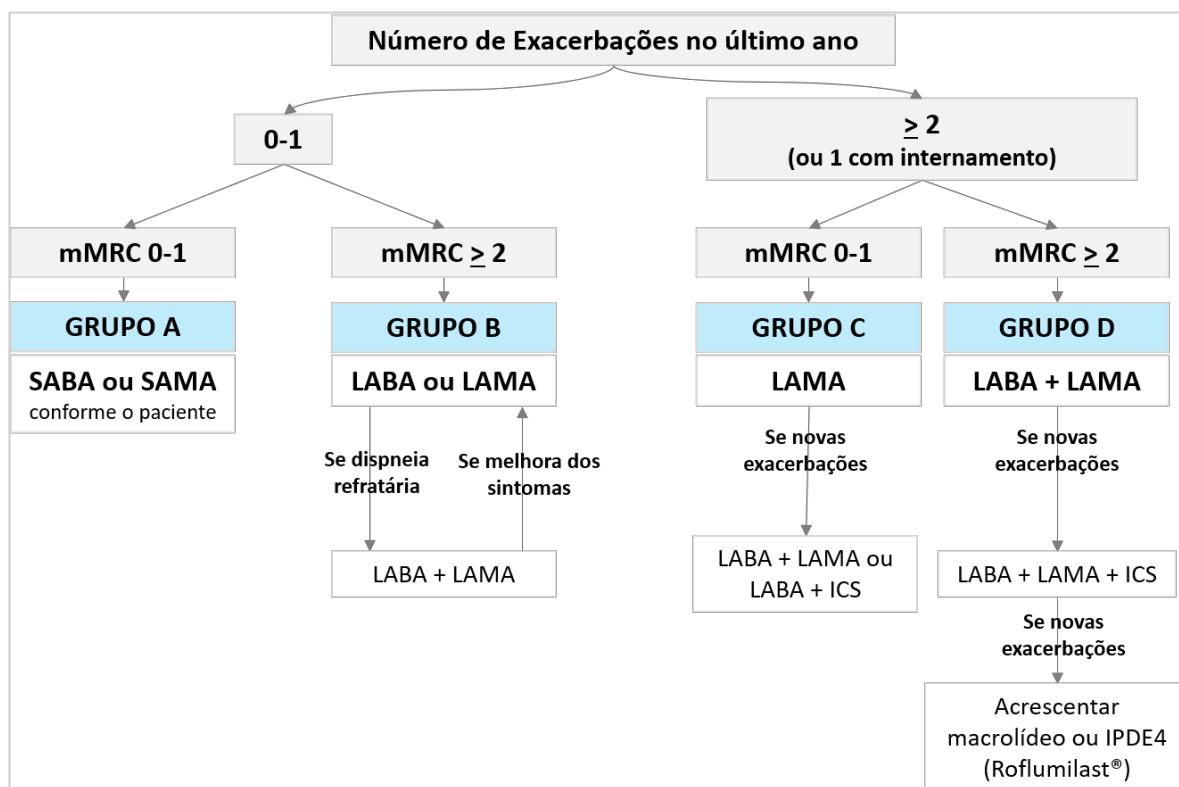


Figura 3: tipos de dispositivos para fármacos inalatórios

REFERÊNCIAS

1. Celli BR, Cote GC, Marin JM, Casanova C, Oca MM, Mendez RA, Plata VP, Cabral HJ. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM*. 2004 Mar 4 350;10:1005-1012.
2. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2004. Disponível em: www.jornaldepneumologia.com.br/pdf/supl_124_40_dpoc_completo_finalimpresso.pdf (acessado em 05 de maio de 2018).
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponível em: <http://goldcopd.org> (acessado em 05 de maio de 2018).
4. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD exacerbations. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-2234. doi: 10.1056/NEJMoa1516385.
5. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Annals of American Thoracic Society* 2015; 12(1): 27-34

FLUXOGRAMA



SAMA - short-acting muscarinic antagonist; SABA - short-acting beta-agonist; LAMA - Long-acting muscarinic antagonist; LABA - Long-acting beta-agonist; ICS: corticoide inalatório; IPDE4: inibidor da enzima PDE4

Figura 4. Fluxograma de tratamento farmacológico do DPOC.

BRADIARRITMIAS NA EMERGÊNCIA

BRADYARRHYTHMIAS IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Marcela Armelin Moritz¹. Orientador: Gustavo Lenci Marques². Coorientador Jeferson Nalevaiko³

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Professor do Departamento de Saúde Comunitária da UFPR e Médico Preceptor das Residências de Clínica Médica e Infectologia
3. Residente de Cardiologia do Hospital de Clínicas da UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Marcela Armelin Moritz - marcelaarmelinmoritz@gmail.com

INTRODUÇÃO

A frequência cardíaca normal varia em torno de 60 e 100 batimentos por minuto (bpm). Quando ela se encontra em valor inferior a 60 bpm, conceitua-se como bradicardia ³⁻⁸. Se o volume sistólico for capaz de compensar a baixa frequência cardíaca, ela pode ser assintomática, sendo comumente um achado incidental durante o exame físico ou eletrocardiograma (ECG) de rotina. Quando sintomática, gera queixas inespecíficas como: astenia, fraqueza, intolerância ao esforço, dispnéia, mal-estar indefinido, tonturas e mais raramente síncope ou pré síncope. É importante tentar correlacionar o início dos sintomas às alterações no ritmo eletrocardiográfico⁵.

SISTEMA DE CONDUÇÃO E FISIOLÓGIA CARDÍACA

O nó sinusal é formado por uma coleção de células especializadas localizadas na junção da veia cava superior e átrio direito que despolarizam espontaneamente. Ele é irrigado pela artéria do nó sinusal, ramo da artéria coronária direita proximal (65% dos indivíduos). Normalmente, os impulsos elétricos se originam no nó sinusal e propagam-se pelo átrio direito em direção ao nó atrioventricular, de onde são transmitidos para o feixe de His, que se divide em ramos direito e esquerdo⁵.

O sistema de condução do coração é fortemente innervado pelo sistema nervoso simpático e pelo parassimpático. A ação parassimpática reduz o automatismo do nó sinusal e a velocidade de condução do nó AV. Em algumas situações como no vômito ou na micção a redução da frequência cardíaca pode ocorrer em decorrência da exacerbação do tônus vagal⁵.

BRADICARDIA SINUSAL

É o ritmo proveniente do nó sinusal, porém com frequência mais baixa do que o esperado. No ECG apresenta-se com frequência cardíaca abaixo de 60 em ritmo sinusal ⁶⁻⁸.

1. Etiologia

Bradicardia sinusal ocorre em pacientes saudáveis como uma resposta adaptativa, particularmente em pessoas com bom condicionamento físico ou durante o sono. Em pacientes com bradicardia confirmada ou suspeita, deve-se procurar na anamnese e exame físicos possíveis causas intrínsecas ou extrínsecas de disfunção do nó sinusal ou bloqueio atrioventricular. Se a bradicardia for episódica, o paciente deve ser questionado sobre fatores precipitantes e sintomas associados⁶.

Durante o sono, a frequência cardíaca pode reduzir até 30 batimentos por minuto em relação a frequência cardíaca basal. Entretanto, se a queda dos batimentos for superior à 30 batimentos esta pode ser considerada como uma bradicardia noturna grave e portanto, deve-se investigar apneia obstrutiva do sono como causa da bradicardia ². É importante pesquisar o histórico dos medicamentos utilizados pelo paciente. Atletas bem condicionados, particularmente em atividades de alta resistência, podem apresentar bradicardia, que é geralmente atribuída ao aumento do tônus vagal induzido pelo condicionamento físico¹.

A bradicardia sinusal ocorre em 15 a 25 por cento dos pacientes com infarto agudo do miocárdio, particularmente aqueles que envolvem a artéria coronária direita⁵. Pressão intracraniana aumentada e trauma na coluna cervical ou torácica, agentes infecciosos, hipotireoidismo, anorexia nervosa, hipotermia e hipóxia grave também estão associados a bradicardia⁶⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

Tabela 1. Causas de Bradicardia

Intrínseca	Extrínseca
Doença isquêmica	Drogas
Cardiomiopatias	Síncope vasovagal
Trauma	Hipersensibilidade do seio carotídeo
Cirurgia de correção para cardiopatia congênita	Hipotireoidismo
Transplante cardíaco	Hipertensão intracraniana
Colagenoses	Hipercalcemia
Febre reumática	Hipotermia
Infecções	Hipóxia
Miocardite viral	Anorexia nervosa
Doença neuromuscular	

* Up To Date. Reproduced with permission from: Fuster V, Walsh R, Harrington R. Hurst's the Heart, 13th ed, McGraw-Hill Professional, New York 2010. Copyright © 2010 The McGraw-Hill Companies, Inc.

BLOQUEIOS ATRIOVENTRICULARES

Bloqueio atrioventricular (BAV) é definido como atraso ou interrupção na transmissão do impulso elétrico dos átrios para os ventrículos, devido a um comprometimento anatômico ou funcional no sistema de condução. Este atraso pode ocorrer em qualquer segmento do nó atrioventricular ou do feixe de His³⁻⁸.

Os bloqueios atrioventriculares podem ter origem patológica, iatrogênica ou idiopática. Dentre as causas patológicas, encontram-se: isquemia miocárdica, cardiomiopatia, endocardite, hipercalcemia e hipervagotonia. As causas iatrogênicas mais frequentes são: medicamentos, pós operatório de cirurgia cardíaca e associada ao cateter de ablação atrial. Quando nenhuma causa reversível específica é identificada, o BAV está frequentemente relacionado a doenças de condução cardíaca progressiva idiopática, como fibrose miocárdica ou esclerose do sistema de condução⁵, exceto em atletas altamente condicionados.

1. Bloqueio atrioventricular de primeiro grau

O bloqueio atrioventricular de primeiro grau é um achado eletrocardiográfico. O intervalo PR representa o tempo de condução do nó sinusal através do átrio, nó atrioventricular e do Sistema His-Purkinje para o início da despolarização ventricular. Por convenção, quando temos no ECG o intervalo PR com valores acima de 0,2 segundos e uma relação atrioventricular 1: 1 (todos os complexos QRS são precedidos de onda P) nomeamos como um bloqueio atrioventricular de primeiro grau. Este por si só não é causa comum de bradicardia, mas pode estar associado a outras causas de bradicardia como bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro grau ou ainda a doença do nó sinusal³⁻⁸.

2. Bloqueio atrioventricular de segundo grau

Bloqueio atrioventricular de segundo grau ocorre quando um ritmo atrial organizado não conduz ao ventrículo na proporção de 1:1, mas alguma relação ventrículo-atrial é mantida. Ele pode se apresentar em três padrões: Mobitz I, Mobitz II e 2:1.

2.1. Bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz I (Fenômeno de Wenckebach)

O BAV de segundo grau Mobitz tipo I (fenômeno de Wenckebach) é diagnosticado quando o eletrocardiograma mostra um intervalo PP estável e um aumento progressivo no intervalo PR, até que uma onda P não conduza o QRS³⁻⁸. Ele geralmente é causado por atraso no nó atrioventricular, sendo chamado de supra-Hissiano. Em alguns casos, no entanto, pode ocorrer no feixe de His. Sua apresentação clínica é tipicamente benigna⁵.

2.2. Bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz II

No BAV Mobitz tipo II há um intervalo PP estável e falha súbita na condução do QRS não é precedida pelo prolongamento do intervalo PR. Este tipo de bloqueio é mais frequentemente associado a alterações no sistema His-Purkinje³⁻⁵⁻⁸, o que é comumente chamado como *infra-hissiano*. Este tipo de bloqueio pode produzir pouco ou nenhum sintoma, mas quando há falha de uma ou mais ondas P em conduzir o QRS, o paciente pode apresentar fadiga, tontura, pré-síncope ou síncope (Síndrome de Stokes-Adams)⁵.

2.2. Bloqueio atrioventricular de segundo grau 2:1

O bloqueio AV 2: 1 (ECG com duas ondas P para cada QRS) pode ser associado ao Mobitz I ou ao Mobitz II, o que pode ser diferenciado pelas seguintes características eletrocardiográficas:

- Se o intervalo PR for muito longo (> 300 milissegundos) ou o complexo QRS estreito, o nível de bloqueio provavelmente estará no nó AV, sugerindo que o ritmo seja BAV de segundo grau Mobitz tipo I.

- Após realizar manobra vagal ou administrar atropina, se houver redução da frequência de ondas P não conduzidas (ou seja, mudar de um ciclo 2:1 para um ciclo 3:2, por exemplo), sugere-se que há atraso de condução AV, portanto, a origem do bloqueio é supra-hissiniana e o ritmo deve ser Mobitz I.

3. Bloqueio atrioventricular de terceiro grau

O bloqueio atrioventricular de terceiro grau é frequentemente descrito como “bloqueio atrioventricular completo”. Nesses casos, a atividade atrial e atividade ventricular são independentes.

Quando associado a um complexo QRS estreito, apresenta-se tipicamente com uma frequência cardíaca entre 40 e 60 batimentos por minuto e está relacionado com bloqueio a nível do nó atrioventricular. Já os ritmos com QRS largo apresentam e frequências cardíacas mais baixas e estão localizados no sistema His-Purkinje.

Quase todos os pacientes com bloqueio AV de terceiro grau (completo) apresentarão algum grau de sintomas, embora a gravidade dos sintomas possa ser bastante variável.

AValiação e Manejo

Diante deste quadro, é fundamental a realização de exame clínico completo e eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações. No ECG, uma onda P vertical nas derivações I, II e aVL e uma onda P negativa na derivação aVR indicam que a bradicardia é de origem sinusal³⁻⁸. Para diferenciar a bradicardia sinusal das demais bradiarritmias, observa-se que, na sinusal, há relação 1:1 entre ondas P e complexos QRS. A presença de mais de uma onda P para cada complexo QRS evidencia BAV de segundo ou terceiro grau. *Se houver algum QRS não precedido de onda P, isto configura um ritmo de escape.* É indicado realizar Holter de 24 horas³⁻⁵⁻⁸.

O manejo da bradicardia é determinado pela gravidade dos sintomas e sua correlação com a frequência cardíaca. Existem poucas indicações de intervenção em pacientes assintomáticos.

Tratamento

1. Bradicardia sinusal

Para pacientes assintomáticos com bradicardia sinusal, o tratamento não é indicado nem necessário. Para pacientes sintomáticos e que apresentam evidências de instabilidade hemodinâmica, administramos atropina (0,5 mg por injeção IV, que pode ser repetida a cada três a cinco minutos, se necessário, para uma dose total de 3 mg). Em caso de refratariedade está indicado marca-passo transcutâneo⁷⁻⁸.

1. Bloqueio atrioventricular

Para pacientes sintomáticos e hemodinamicamente instáveis o tratamento de escolha é atropina. Sinais e sintomas de instabilidade hemodinâmica incluem hipotensão, rebaixamento do nível de consciência, dor torácica isquêmica contínua e evidência de edema agudo de pulmão.

A dose inicial de atropina é de 0,5 mg IV. Esta dose pode ser repetida a cada três a cinco minutos para uma dose total de 3 mg. A dopamina pode ser administrada em pacientes hipotensos, enquanto a dobutamina é uma opção para pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca. Se não houver resposta à atropina está indicado marca-passo transcutâneo⁷⁻⁸.

Pacientes com bloqueio AV de segundo grau Mobitz tipo I, sintomáticos e hemodinamicamente estáveis, não necessitam de terapia urgente com atropina ou estimulação cardíaca temporária. No entanto, os pacientes devem ser continuamente monitorados e etiologias do bloqueio devem ser pesquisadas. Indivíduos assintomáticos não necessitam de tratamento inicial⁷⁻⁸.

No Bloqueio atrioventricular completo e Mobitz II em paciente hemodinamicamente estável devemos manter monitorização contínua e investigar causas reversíveis. Se não houver causas reversíveis, o tratamento definitivo envolve a colocação permanente do marca-passo. É preferível a estimulação de duas câmaras (ou seja, atrioventricular) para manter a sincronia AV⁵⁻⁷⁻⁸.

Pacientes com BAV total e Mobitz II com instabilidade hemodinâmica devem prontamente receber o marca-passo transcutâneo. A administração de atropina pode ser tentada, porém com baixas taxas de sucesso devido ao nível do bloqueio ser infra hissiniano e portanto, pouco sensível ao estímulo vagal. Na ausência de causas reversíveis o marca-passo transvenoso deve ser implantado.

Referências

1. Abdon NJ, Landin K, Johansson BW. Athlete's bradycardia as an embolising disorder? Symptomatic arrhythmias in patients aged less than 50 years. *Br Heart J*. 1984;52(6):660. PubMed; PMID 6508966.
2. Caples SM, Rosen CL, Shen WK, Gami AS, Cotts W, Adams M, Dorostkar P, Shivkumar K, Somers VK, Morgenthaler TI, Stepanski EJ, Iber C. The scoring of cardiac events during sleep. *J Clin Sleep Med*. 2007 Mar;3(2):147-54. PubMed; PMID 17557424.
3. De Oliveira Neto, NR. Bradirritmias. Manual de eletrocardiografia cardiopapers. Eduardo Cavalcanti Lapa Santos, Fernando Côrtes Remisio Guininha, Fábio Mastrocola. – 1.ed- Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. p.325-337.
4. Fuster V, Walsh R, Harrington R. Hurst's the Heart, 13th ed, McGraw-Hill Professional, New York 2010. Copyright © 2010 The McGraw-Hill Companies, Inc.
5. Mangrum, J. Michael, DiMarco, John P. The Evaluation and Management of Bradycardia. *The New England Journal of Medicine*. 2000 March 9. Volume 342. November 10. p. 703-709.
6. Munther K Homoud, MD. Sinus bradycardia. [revisado em 2018 Março]. Up to Date.

8. Pimenta J, Curimbaba J. , Moreira JM. Badiarritmias : diagnóstico e tratamento. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Editores Angelo A. V. de Paula, Marcia M. Barbosa, Jorge Ilha Guimarães. Barueru-SP. Manole 2012. p.152-1158.
9. Spodick DH. Normal sinus heart rate: sinus tachycardia and sinus bradycardia redefined..Am Heart J. 1992;124(4):1119. PubMed;PMID 1529897.
10. Spodick DH, Raju P, Bishop RL, Rifkin RD. Operational definition of normal sinus heart rate. Cardiology Division, St. Vincent Hospital, Worcester, Massachusetts 01604. Am J Cardiol. 1992;69(14):1245. PubMed;PMID 1575201.
11. Talan DA, Bauernfeind RA, Ashley WW, Kanakis C Jr, Rosen KM. Twenty-four hour continuous ECG recordings in long-distance runners. Chest. 1982;82(1):19. PubMed;PMID 7083929.

FLUXOGRAMA

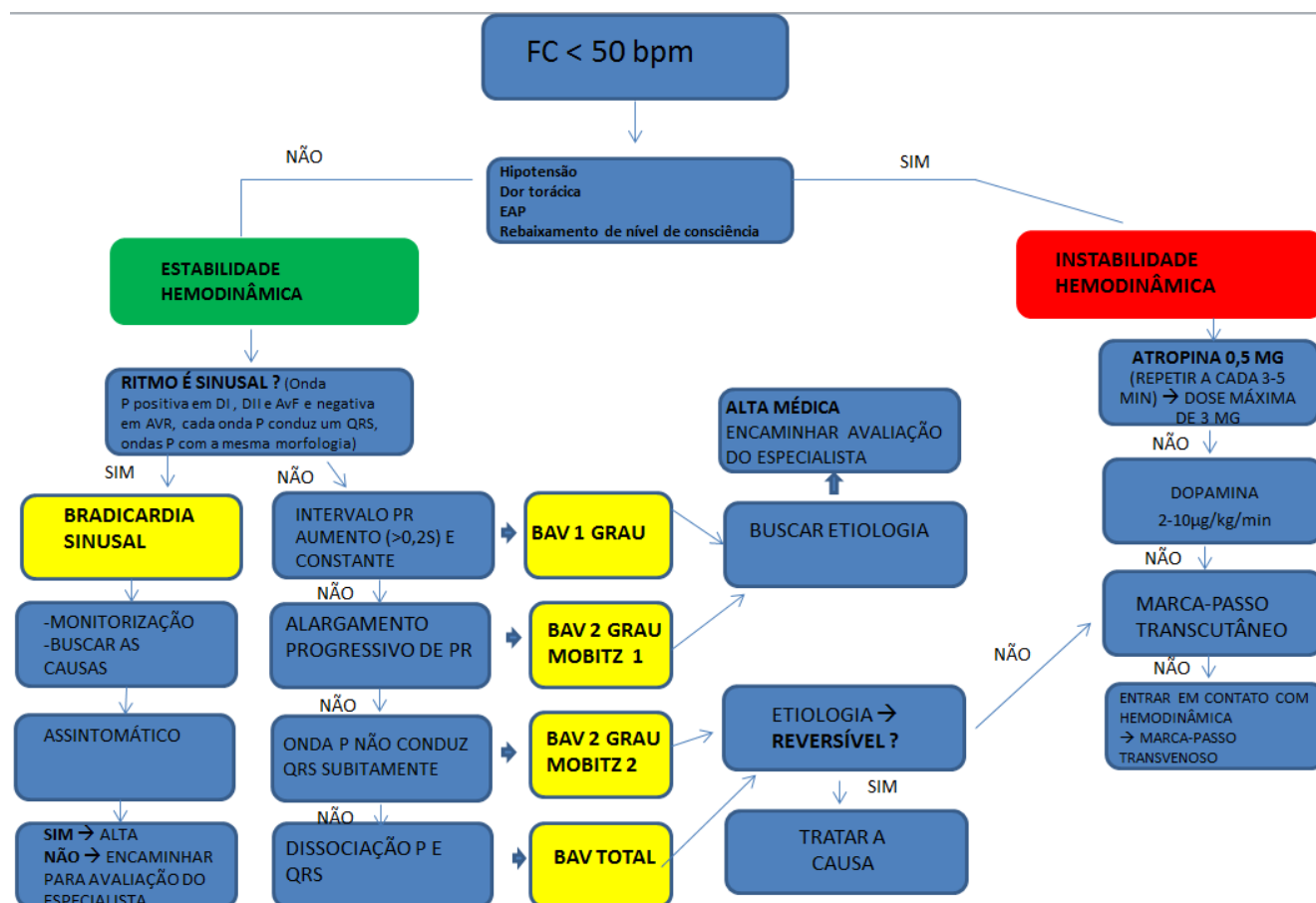


Figura 1. Fluxograma de manejo das bradicardias.

PROTOCOLOS CLÍNICOS

PERICARDITE AGUDA
ACUTE PERICARDITIS

Mylena Kormann¹. Orientador: Gustavo Lenci Marques².

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR

2. Médico Cardiologista e Professor do Departamento de Clínica Médica da UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Mylena Kormann - mykormann@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O pericárdio é composto por dois folhetos: o visceral e o parietal. O primeiro está aderido a superfície epicárdica enquanto o segundo forma a camada externa. Entre estas duas camadas está o espaço pericárdico, que contém cerca de 35 ml de líquido seroso. Além de manter a posição do coração relativamente constante, esses folhetos formam uma barreira contra infecções^{2,3,4}.

Pericardite é definida como um processo inflamatório do pericárdio. É uma doença incomum na emergência, respondendo por cerca de 5% dos casos de dor torácica não coronariana. A maior parte é de etiologia idiopática (presumido idiopático) e de prognóstico benigno^{1,2,4}.

Pode se apresentar como: pericardite aguda, pericardite crônica, derrame pericárdico e tamponamento cardíaco, pericardite constritiva e pericardite recorrente¹. Essa revisão abordará pericardite aguda: que por definição tem duração máxima de uma a duas semanas².

ETIOLOGIA

Pericardite pode ter diversas causas, sendo a maior parte idiopática^{1,2,4}. Elas dividem-se em infecciosas ou não infecciosas¹. Os principais agentes do primeiro grupo são vírus, principalmente enterovírus, ecovírus, Epstein-Barr, herpes simples, influenza e citomegalovírus. Pericardite bacteriana pode ser secundária a pneumonia, disseminação hematogênica, empiema, pós-cirurgia cardíaca ou torácica².

Causas não infecciosas incluem auto-imune (associadas a lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerodermia, polimiosite e dermatomiosite), pós-infarto e neoplásicas (invasão tumoral, linfática ou disseminação hematogênica). A tabela 1 mostra as principais causas de pericardite aguda².

Tabela 1. Causas de pericardite aguda

Idiopática
Infecciosa
• Viral (Ecovírus, coxsackievírus, adenovírus, citomegalovírus, hepatite B, mononucleose infecciosa, HIV)
• Bacteriana (<i>Pneumococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , micoplasma, doença de Lyme, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> e outras)
Inflamatória
• Doença do tecido conjuntivo (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerodermia, síndrome de sjogren, mista)
• Induzida por fármacos (procainamida, hidralazina, isoniazida, ciclosporina, outras)
• Pós- cardiotomia/toracotomia, pós lesão miocárdica
• Doenças sistêmicas genéticas imunes
Pós-infarto do miocárdio
• Tardio (síndrome de Dressler)
Câncer
• Secundário (carcinoma de mama e do pulmão, linfomas, sarcoma de kaposi)
Induzida por radiação
Insuficiência renal crônica (relacionada à diálise)

QUADRO CLÍNICO

Pericardite aguda costuma se manifestar com febre, acometimento de vias aéreas superiores, dor torácica e atrito pericárdico^{1,3}. Alguns pacientes podem apresentar dispneia ou apenas sinais e sintomas das doenças sistêmicas associadas^{2,4}. Em casos de etiologia viral o quadro pode ser precedido por sintomas respiratórios ou gastrointestinais⁴.

A dor torácica típica é subesternal, pleurítica (agravada ao deitar e aliviada ao curvar-se para frente) e sem as características opressivas típicas da isquemia miocárdica, podendo ou não ser intensa. Tipicamente possui irradiação para a crista do trapézio mas eventualmente pode ser irradiada para membro superior esquerdo. Sintomas associados incluem dispneia, tosse e soluços. Os diagnósticos diferenciais incluem as diversas causas de dor torácica^{2,4}.

Ao exame físico o achado característico é o atrito pericárdico. É facilmente reconhecido na ausculta cardíaca, principalmente na borda esternal inferior esquerda e com o paciente inclinado para frente. Ele é dinâmico e pode aparecer e desaparecer em curtos períodos, de forma que é importante examinar repetidamente o paciente².

MARCADORES LABORATORIAIS

1. Hemograma

Tipicamente apresenta aumento sutil em leucócitos e linfócitos².

2. Marcadores de necrose miocárdica

Podem estar elevados em pacientes com pericardite aguda. Troponina está elevada com maior frequência em relação com CKMB, possui pico no segundo dia após início dos sintomas e mantém níveis elevados por tempo mais prolongado do que os de CKMB¹. Ela pode estar associada tanto ao infarto do miocárdio silencioso que se apresenta com pericardite subsequente quanto a acometimento miocárdio na pericardite aguda (miopericardite)^{1,2}.

3. Marcadores de atividade inflamatória

Cerca de 75% dos casos há aumento de VHS e Proteína C reativa (PCR). Após duas semanas seus valores tendem a se normalizar, caso isso não ocorra há necessidade de tratamento prolongado com anti-inflamatórios e maior chance de recorrência da pericardite¹. Valores normais podem estar presentes em pacientes atendidos precocemente ou em uso de anti-inflamatórios². Apesar de não ser documentada para monitorar atividade de doença, a elevação da PCR esta relacionada com a recorrência dos sintomas².

4. BNP / NT pro-BNP

Podem estar elevados porém seu uso rotineiro para diagnóstico não é recomendado por falta de evidências¹.

5. Outros

Para o diagnóstico etiológico ainda devem ser solicitados: dosagem de hormônios tireoidianos, provas reumatológicas, função renal e hemoculturas (na suspeita de causa bacteriana). Em casos com derrame pericárdio volumoso pode ser solicitada análise histológica e imuno-histoquímica do pericárdio e do líquido pericárdico¹.

ELETROCARDIOGRAMA

O eletrocardiograma esta alterado em mais de 90% dos casos e é o exame complementar mais importante no diagnóstico^{1,2}. O achado clássico é elevação difusa no segmento ST². Podem estar presentes alterações nos segmentos PR e ST, bem como no ritmo cardíaco conforme a fase da pericardite¹.

No estágio 1 ocorre infradesnível do ST em aVR e V1, supradesnível do segmento ST difuso e côncavo nas demais derivações, onda T apiculada com discreto aumento em amplitude, infradesnível do segmento PR (menos em aVR, que possui supradesnível). No estágio 2 pode ser observado normalização do segmento ST e PR associado a achatamento na onda T. No estágio 3 é encontrada inversão da onda T difusamente, tal como na isquemia miocárdica. Já o estágio 4 é representado por retorno à normalidade da onda T, que pode ocorrer após meses do quadro agudo.

Pericardite pode ser diferenciada de repolarização precoce utilizando a razão de amplitude do início do ST sobre a amplitude da onda T (ST/T) em V6, em casos de pericardite a razão ST/T é igual ou maior que 0,25¹.

O ritmo pode apresentar taquicardia sinusal ou até arritmias atriais diversas, não sendo característico de nenhum estágio¹. A figura 1 mostra o eletrocardiograma típico da pericardite aguda³.

Alteração no ECG significa inflamação do epicárdio, já que o próprio pericárdio parietal é eletricamente inerte. No entanto, algumas causas de pericardite não causam inflamação significativa do epicárdio, não alterando o ECG. Um exemplo disso é a pericardite urêmica, na qual há deposição de fibrina, mas pouca ou nenhuma inflamação do epicárdio. Como isso, o ECG frequentemente não mostra das alterações associadas com pericardite⁴.

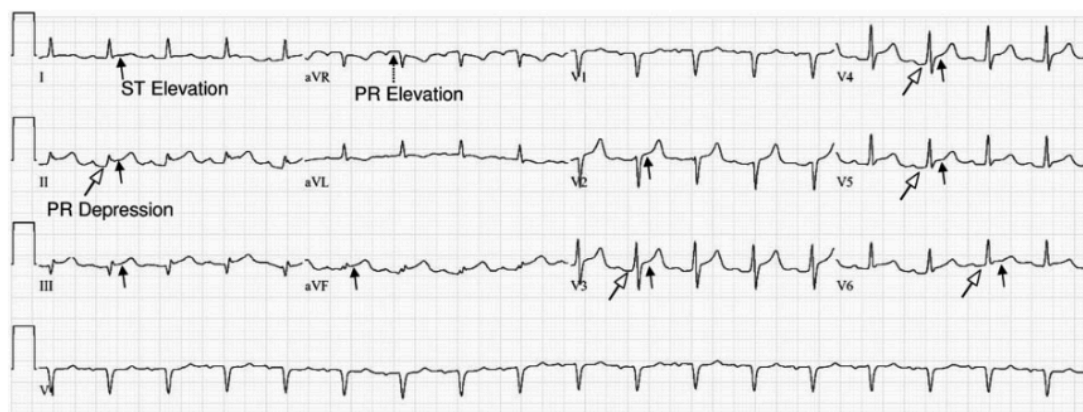


Figura 1. Eletrocardiograma típico de pericardite aguda - Há elevação difusa do segmento ST e depressão do segmento PR, exceto em aVR em que pode ser visto depressão do segmento ST e elevação do PR.

EXAMES DE IMAGEM

1. Radiografia de tórax

Geralmente está normal na pericardite aguda não complicada, sendo mais relevante em casos de derrame pericárdio volumoso ou pericardite constrictiva (em que pode ser visualizada calcificação do pericárdio) ^{1,2,4}. Podem ser observados sinais de pneumonia grave quando associada com pericardite bacteriana².

2. Ecocardiograma

Pode mostrar aumento do espessamento pericárdico e derrame pericárdico, sendo útil tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento da resposta terapêutica e do prognóstico¹. Apesar disso costuma ser normal nos casos de pericardite aguda idiopática. Não é comum serem necessários outros exames de imagem para o diagnóstico².

3. Tomografia computadorizada

Pode ser observado o pericárdio uniformemente espessado, derrame pericárdio e realce precoce após contraste venoso. A densidade do derrame é relevante já que transudatos apresentam baixa densidade, oposto do que é visto em casos de exsudatos hemorragias ou neoplasias^{1,2}.

4. Ressonância magnética

Além de quantificar o grau de espessamento pericárdico e o volume do derrame é capaz de identificar sinais sugestivo de injúria inflamatória miopericárdica¹.

PERICARDIOCENTESE E BIÓPSIA PERICÁRDICA

Exame invasivo, a pericardiocentese é útil tanto para diagnóstico como parte do tratamento, principalmente nos casos que se apresentam com derrame pericárdico dada a possibilidade de evolução para tamponamento cardíaco. Nos casos de pericardite persistente refratária ao tratamento clínico pode ser indicada biópsia pericárdica durante avaliação diagnóstica^{1,4}.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Para auxiliar no diagnóstico podem ser utilizados os seguintes critérios: dor torácica típica, atrito pericárdico, ECG com supradesnível difuso ou depressão de segmento PR e derrame pericárdio. Dá-se o diagnóstico na presença de dois dos quadros critérios. Existem critérios auxiliares para ajudar no diagnóstico. São eles: aumento de marcadores inflamatórios e evidência de inflamação em exames de imagem (tomografia e ressonância magnética)⁶.

TRATAMENTO

Pacientes de alto risco possuem maior chance de complicações⁴. Indicadores são: aumento de enzimas de necrose miocárdica, febre maior que 38 graus, leucocitose (associada a pericardite purulenta), curso subagudo, derrames pericárdicos volumosos, pacientes imunocomprometidos, evidência de tamponamento, uso de anticoagulação oral, disfunção global pelo ecocardiograma (miopericardite), ausência de melhora clínica após tratamento inicial. Nesses casos é indicado internamento hospitalar com maior investigação etiológica e otimização terapêutica^{1,4}.

Em geral a pericardite aguda idiopática é auto-limitante, não apresentando recorrência ou complicações em aproximadamente 70 a 90% dos casos. Sendo essa suspeita clínica deve então ser iniciado o tratamento com anti-

inflamatórios não esteroides (AINES). Dentre eles a preferência se dá por ibuprofeno na dose de 600-800 mg, três vezes ao dia, por via oral. Caso o AAS seja indicado por outras condições ele pode ser utilizado na dose de 2 a 4 gramas por dia. Durante o uso deve ser utilizado inibidor da bomba de prótons para proteção gástrica².

É comum que os pacientes respondam completamente após 10-14 dias de uso de AINE. Pode ser acompanhado o valor da PCR para determinar a duração do tratamento. Pacientes que apresentem resposta insatisfatória, derrame pericárdico volumoso ou suspeita de pericardite não idiopática devem ser hospitalizados para maior investigação².

Antigamente a colchicina era utilizada para prevenção de recorrência ou naqueles pacientes com resposta insatisfatória com AINES. Atualmente é visto que ela pode ser utilizada já na terapêutica inicial, melhorando a resposta em associação com AINE e diminuindo a chance de recorrência⁵. A dose é 0,5 mg, duas vezes por dia em pacientes maior que 70 Kg e metade dessa dose em pacientes com peso inferior. É recomendado 3 meses de tratamento com o fármaco visando redução de recorrência².

Em casos de pouca resposta com AINES pode ser feito tratamento com corticosteroides porém seu uso pode aumentar a probabilidade de recorrência. É preferível nesses casos utilizar doses baixas no início e posterior desmame gradual lento, em associação com colchicina. A dose nesses casos é de 0,2 a 0,5 mg/kg/dia de prednisona e desmame a cada 2 a 4 semanas, guiado pela sintomatologia e valores da PCR².

Associado a terapia medicamentosa, deve-se restringir a atividade física extenuante até que os sintomas tenham desaparecido e biomarcadores tenham normalizado⁴.

PERICARDITE RECORRENTE

Mesmo pacientes com pericardite aguda idiopática que responderam de modo adequado ao tratamento podem apresentar recidiva do quadro. Isso ocorre com aproximadamente 15-30% deles e nos pacientes com resposta insatisfatória com AINE a chance aumenta.

A probabilidade de complicações é baixa mesmo nos pacientes com pericardite recorrente tendo prognóstico a longo prazo favorável, com remissão completa na maioria dos casos.

Pacientes podem persistir com dor recorrente sem sinais inflamatórios. Nesse caso o tratamento é empírico. Na primeira recidiva pode ser optado por novo ciclo de AINE associado a colchicina (por um período de 6 meses). Se não houver resposta pode ser tentado tratamento com corticosteroides. Apesar de não haver muita evidência pode ser tentado também azatioprina e ciclofosfamida. Pericardiectomia esta reservada para poucos casos.

REFERÊNCIAS

1. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, et al. I Diretriz Brasileira de miocardites e pericardites. Arq Bras Cardiol 2013; 100:1-36.
2. Braunwald E, Zipes DP, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10th ed, Saunders Elsevier, 2018.
3. Little WC, Freeman GL. Pericardial Disease. Contemporary reviews in cardiovascular medicine. Circulation 2006;113:1622-1632
4. Imazio M. Acute pericarditis: Clinical presentation and diagnostic evaluation. UpToDate. Acesso em julho/2018.
5. Imazio M, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. New England Journal of Medicine 2013; 369:1522-1528.
6. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. European Heart Journal 2015; 36; 2921-2964.

FLUXOGRAMA

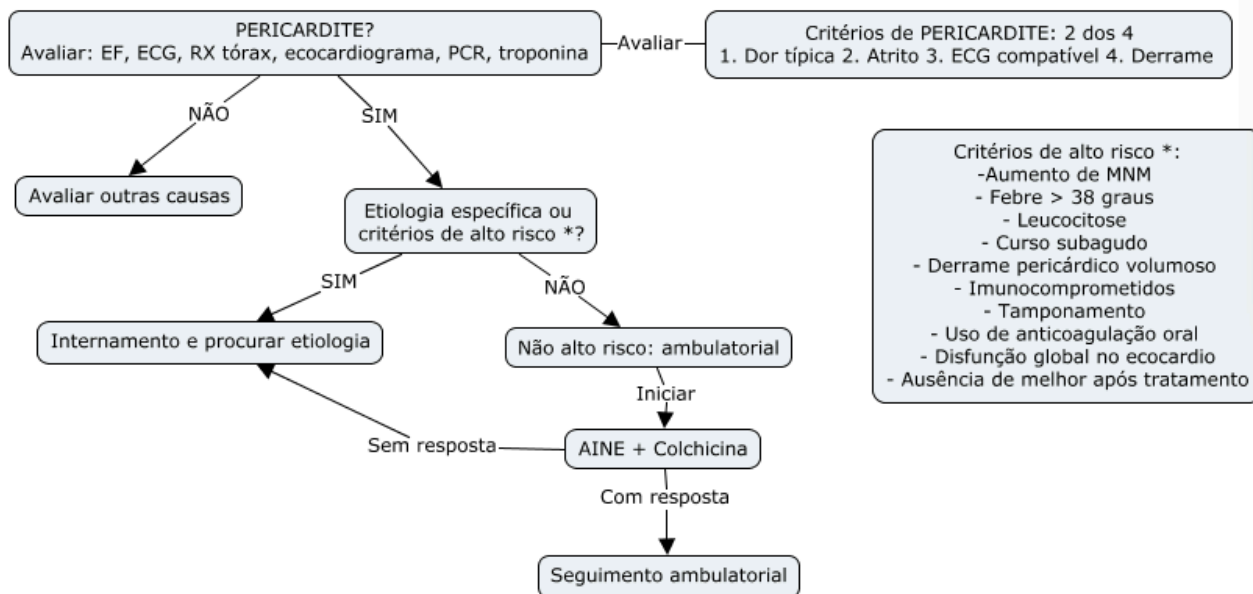


Figura 1. Fluxograma de manejo da pericardite.

ABORDAGEM SINDRÔMICA DAS ANEMIAS

SYNDROMIC APPROACH OF ANEMIAS

Marco Aurélio Azevedo Grande¹; Orientadora: Bianca Stefanello²

1. Médico Residente em Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR

2. Médica Hematologista do Hospital de Clínicas da UFPR

Contato do autor / Mail to:

Marco Aurélio Azevedo Grande - marcoazevedo89@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Anemia é definida como a queda da concentração de hemoglobina sérica (Hb) abaixo dos valores de referência para idade e sexo.¹ Eles podem divergir discretamente conforme a literatura e mesmo entre laboratórios. Neste protocolo, foram adotados os valores padronizados pela Organização Mundial de Saúde.

Tabela 1. Valores de referência da hemoglobina sérica para o diagnóstico de anemia estratificados por sexo.²

Homens adultos	<13 g/dL
Mulheres adultas	<12 g/dL

A concentração de Hb é determinada pela massa total de Hb circulante e pelo volume total do plasma. Assim, mesmo com massa hemoglobínica normal, variações do volume plasmático podem determinar alteração da concentração de Hb sem que isso, necessariamente, signifique doença. Na gestação, por exemplo, o aumento da volemia não acompanhada por incremento proporcional de eritrócitos reduz a concentração de Hb circulante para abaixo dos valores de referência e determina anemia relativa. A desidratação, por outro lado, pode causar aparente poliglobulia e, inclusive, mascarar anemia concomitante.^{1,3}

Tão importante quanto determinar a existência da anemia é saber o seu porquê. A anemia não é uma entidade nosológica em si, mas um diagnóstico sindrômico, que pode ter diversas causas. É a partir do contexto clínico, dos parâmetros hematimétricos e de outros exames laboratoriais que podemos definir sua etiologia e, assim, instituir o tratamento mais adequado.

QUADRO CLÍNICO

A descoberta da anemia pode ocorrer em um paciente com sinais e sintomas que já sugerem o diagnóstico de base ou em pacientes assintomáticos, em exames de rotina ou durante a investigação de outras doenças.

Assim, alguns pacientes podem ser assintomáticos, enquanto outros podem exibir diversos sinais e sintomas, não necessariamente relacionados à gravidade da anemia. Quadros de instalação súbita causam mais sintomas porque há menos tempo de adaptação do organismo. Idosos tendem a ser mais sintomáticos pela perda progressiva da compensação cardiovascular com a idade. Alterações na curva de dissociação de oxigênio/Hb podem dificultar a extração de oxigênio pelos tecidos e causar mais sintomas. Por fim, é claro, quanto mais grave a anemia, mais provável que o paciente seja sintomático, sobretudo quando a Hb está abaixo de 9 g/dL.¹

Sintomas relacionados a anemia podem ocorrer por dois motivos: por redução do aporte de oxigênio e por hipovolemia (em pacientes com sangramento agudo). No primeiro caso, os sintomas incluem dispneia (sobretudo aos esforços), fadiga, palpitações e taquicardia. Em casos mais graves, pode haver letargia, confusão mental, insuficiência cardíaca congestiva, angina, arritmias e isquemia miocárdica. No segundo caso, os sintomas incluem fadiga, câimbras, hipotensão postural, letargia, síncope, hipotensão persistente, choque ou mesmo morte.⁴ Alguns sinais e sintomas específicos podem sugerir a etiologia da anemia.¹ (Tabela 2)

Tabela 2. Tipos de anemia e seu quadro clínico correspondente.¹

Anemia por Deficiência de Ferro	- Glossite indolor - Estomatite angular - Unhas frágeis, estriadas ou em colher (coiloníquia) - Perversão do apetite (pica)
Anemia Hemolítica	- Icterícia leve e flutuante - Esplenomegalia - Cálculos em vesícula biliar
Anemia Megaloblástica	- Icterícia leve - Glossite dolorosa (com alimentos ácidos) - Estomatite angular - Má-absorção intestinal - Perda de peso - Neuropatias (em nervos sensitivos e em cordões posterior e lateral da medula)
Talassemia Maior	- Sinais relacionados à hemólise - Deformidades ósseas
Anemia Falciforme	- Sinais relacionados à hemólise - Vasoclusão (AVE e úlceras nas extremidades das pernas) - Crises dolorosas

DIAGNÓSTICO

Existem 2 formas de abordagem diagnóstica da anemia: uma fisiopatológica, que acessa a o mecanismo pelo qual a concentração de hemoglobina sérica decresceu; e uma morfológica, que classifica as anemias baseada no volume da hemácia e na quantidade de hemoglobina em seu interior.⁴

A abordagem fisiopatológica parece ser a forma mais didática de entender a etiologia da anemia, pelo que será utilizada como base em nosso protocolo. Ainda assim, a abordagem morfológica será útil para determinar os diagnósticos diferenciais.

O fluxograma sugerido para a investigação etiológica das anemias encontra-se ao final deste protocolo. (Anexo 1)

Primeiramente, devemos saber quais os exames serão utilizados nessa investigação e quais os seus valores de referência.

1. Hemograma

O hemograma fornece algumas informações: a contagem global das células do sangue, a contagem diferencial dos leucócitos, a dosagem de hemoglobina, o hematócrito e os índices hematimétricos. Nos atentaremos àquelas pertinentes ao tema.

A dosagem do Hb é o passo inicial na investigação. Hb abaixo de 13 g/dL em homens e 12 g/dL em mulheres define a existência da anemia.²

As anemias podem ser classificadas conforme os Índices Hematimétricos em: microcíticas e hipocrômicas (VCM <80 fL / HCM <27 pg), normocíticas e normocrômicas (VCM 80-99 fL / HCM ≥27 pg) e macrocíticas (VCM >99 fL).¹

Tabela 3. Diagnósticos diferenciais das anemias conforme os índices hematimétricos.¹

Microcíticas/Hipocrômicas	Normocíticas/Normocrômicas	Macroscíticas
deficiência de ferro	deficiência de ferro	deficiência de vitamina B12 ou folato
doença crônica	inflamação	medicações
talassemia	pós-hemorragia aguda	abuso de álcool
sideroblástica	doença renal crônica	hipotireoidismo
intoxicação por chumbo	doenças medulares	doenças medulares
	hemolíticas	hemolíticas

2. Reticulócitos

O reticulócito é a célula imediatamente precursora da hemácia. As hemácias duram cerca de 120 dias na circulação. Diariamente, 0,8% da massa total eritrocitária é perdida devido à senescência dos eritrócitos e igual quantidade é produzida pela medula óssea, que aparece como a quantidade normal de reticulócitos. A reticulocitose ocorre quando a medula, na tentativa de corrigir a anemia, aumenta a produção e antecipa a liberação destas células menos maduras na corrente sanguínea. Na vigência de anemia, a reticulocitose é um marcador de eritropoese adequada e o seu aumento é diretamente proporcional ao grau de anemia.¹

Em geral, a maturação do reticulócito ocorre em 4 dias após a sua produção. Os primeiros 3 dias ocorrem na medula óssea e o último dia ocorre na circulação, após sua saída da medula. Em anemias moderadas e graves, como medida para tentar corrigir o quadro, a medula libera precocemente na corrente sanguínea reticulócitos ainda imaturos. Quando o reticulócito é quantificado por métodos manuais, o seu resultado é liberado sob a forma de uma porcentagem e, portanto, o valor final absoluto deve ser corrigido de acordo com o grau de anemia (já que, por exemplo, um paciente com Hb igual a 4 g/dL e 20% de reticulócitos, apesar de apresentar uma reticulocitose relativa, sugerindo boa função eritropoiética, tem uma contagem de reticulócitos absoluta corrigida de apenas 78.000, o que indica uma resposta medular inadequada). Atualmente, com a evolução dos contadores automatizados, que utilizam diversas metodologias para realizar a Contagem de Reticulócitos, recomenda-se que o resultado seja informado em número absoluto. Além disso, alguns equipamentos fornecem parâmetros adicionais de reticulócitos que podem auxiliar o clínico em diversas situações, incluindo na avaliação das anemias.⁶

Um desses novos parâmetros é a Fração de Reticulócitos Imaturos (IRF), que avalia a taxa de produção de reticulócitos. Através de avaliação por citometria de fluxo, pode-se quantificar o RNA presente no interior dessas células. Quanto maior a quantidade, mais imatura ela é. Por fim, quanto maior a fração de reticulócitos imaturos, maior a capacidade de regeneração desta medula. Enquanto a contagem total de reticulócitos se eleva em 2-3 dias, a IRF se eleva em apenas algumas horas. Portanto, ela é mais sensível no seguimento de insultos agudos.⁶

Outro parâmetro disponível é o Teor de Hemoglobina dos Reticulócitos (RET-He). A detecção da deficiência de ferro e das mudanças advindas dela na eritropoese através da avaliação das hemácias é relativamente tardia, considerando a longa vida média da célula (120 dias). Por outro lado, a mensuração direta da Hb nos reticulócitos permite uma avaliação em tempo real do suprimento de ferro e, portanto, da qualidade das novas células produzidas. Ela permite sugerir a etiologia da anemia: RET-He baixo e Ferritina normal/alta sugere anemia por doença crônica, enquanto RET-He baixo e Ferritina também baixa sugere anemia por deficiência primária de ferro. Ela também permite monitorar a resposta terapêutica em pacientes em uso de eritropoetina ou suplementação de ferro: aumento do RET-He sugere sucesso no tratamento.^{6,7}

Tabela 4. Valores de referência para os reticulócitos e seus parâmetros hematimétricos.⁶

Reticulócitos (µL)	22.500 - 120.000
Fração imatura de reticulócitos - IRF (%)	1,5 - 10,5
Teor de hemoglobina dos reticulócitos - RET-He (pg)	32,1 - 38,8

Ao final desta análise, pode-se classificar as anemias como:¹

- Hipoproliferativas (SEM reticulocitose): carenciais, distúrbios medulares ou falta de estímulo eritropoetínico.
- Hiperproliferativas (COM reticulocitose): hemolíticas ou por sangramento agudo (>6 horas).

3. Bioquímica

Além da avaliação direta do sangue periférico e da medula óssea, alguns exames bioquímicos podem sugerir a etiologia da anemia:

- Em anemias hiperproliferativas, o aumento de LDH e bilirrubina indireta e a queda de haptoglobina sugerem o diagnóstico de anemia hemolítica.¹
- Em anemias hipoproliferativas micro ou normocíticas, a causa pode ser a deficiência de ferro, que, aliás, é sua etiologia mais comum. O perfil do ferro é composto pela dosagem de ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro e ferritina. O índice de saturação de transferrina (IS) é calculado através da fórmula ferro sérico / TIBC, mas pode também ser solicitado separadamente.¹
- Já em anemias hipoproliferativas macrocíticas, a causa pode ser a carência de B12 e/ou ácido fólico.¹

Tabela 5. Exames bioquímicos complementares na investigação da anemia.⁵

Lactato desidrogenase - LDH (U/L)	125 - 220
Bilirrubina total (mg/dL)	0,1 - 1,2
Bilirrubina indireta (mg/dL)	≤ 0,8
Haptoglobina (mg/dL)	40 - 240
Vitamina B12 (pg/mL)	200 - 800
Folato (ng/mL)	3,1 - 20,5
Ferro sérico (µg/dL)	50 - 170
Índice de saturação de transferrina - IS (%)	20 - 45
Ferritina (ng/mL)	30 - 200

4. Exame da medula óssea

A avaliação direta da medula óssea é necessária quando a causa da anemia não foi esclarecida pela avaliação conjunta do hemograma, esfregaço sanguíneo e bioquímica e suspeita-se que a causa da anemia seja uma doença hematológica primária medular, especialmente neoplasias hematológicas. A coleta pode ser feita por aspiração (mielograma) ou por biópsia. No aspirado, pode-se avaliar a morfologia das células em desenvolvimento, a proporção entre as linhagens celulares mieloide/eritróide e a presença de células estranhas à medula óssea. Na biópsia, pode-se determinar a arquitetura, a celularidade e a presença de fibrose ou infiltrados anormais.¹

5. Hematoscopia

O esfregaço de sangue periférico é a visualização de elementos sanguíneos por microscopia. Variações no tamanho (anisocitose) e formato (poiquilocitose) das hemácias podem sugerir, por si só, o diagnóstico da anemia.¹ As variações mais frequentes seguem na figura 1.



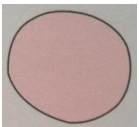
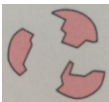






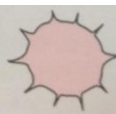
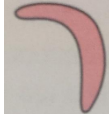


	Normal		Microesferócito esferocitose hereditária, anemia hemolítica autoimune, septicemia
	Macrócito hepatopatia, alcoolismo, anemia megaloblástica		Fragmentos CIVD, microangiopatia, síndrome hemolítico-urêmica, PTT, queimaduras, válvulas cardíacas
	Células em alvo deficiência de ferro, hepatopatia, hemoglobinopatia, pós-esplenectomia		Elíptócito eliptocitose hereditária
	Estomatócito hepatopatia, alcoolismo		Dacriócito mielofibrose, hematopoese extramedular
	Célula em lápis deficiência de ferro		Célula em cesto dano oxidante (deficiência de G6PD, hemoglobina instável)
	Equinócito hepatopatia, pós-esplenectomia		Célula falciforme anemia falciforme
	Acantócito hepatopatia, abetalipoproteinemia, insuficiência renal		Micrócito deficiência de ferro, hemoglobinopatia

Figura 1. Exemplos de variações de tamanho e formato das hemácias em diferentes tipos de anemia.¹

TRATAMENTO

A correta investigação da etiologia da anemia é importante porque acelera a tomada de decisão terapêutica e, considerando que a maioria dos casos decorre de estados carenciais, podem ser prontamente tratados pelo clínico.⁸ Além disso, essa investigação aponta para os exames complementares pertinentes a serem solicitados para investigação da doença de base.

Seguem os esquemas terapêuticos de três anemias carências (ferro, vitamina B12 e folato).

1. Anemia por Deficiência de Ferro

Todos os pacientes com anemia por deficiência de ferro (ADF) devem ser tratados com suplementação de ferro. Devido ao caráter crônico dessa anemia, raramente será necessário transfusão de concentrado de hemácias, indicada somente para pacientes com instabilidade hemodinâmica.⁸

As formulações para administração via oral serão adequadas para a maior parte dos pacientes, já que costumam ser efetivas, amplamente disponíveis, baratas e seguras. Porém, formulações endovenosas podem ser necessárias, seja como primeira linha para pacientes com doença inflamatória intestinal, em uso de eritropoietina ou em hemodiálise, seja como segunda linha por intolerância gastrointestinal ao ferro oral ou por ineficácia/insuficiência da via oral (por perda sanguínea contínua maior que a capacidade de reposição oral ou por condições que promovam disabsorção, como status pós cirurgia bariátrica).^{8,9}

1) Uso Oral⁸

Opções posológicas:

- Sulfato Ferroso 200mg (40mg de ferro elementar) por comprimido
- Ferripolimaltose 100mg (100mg ferro elementar) por comprimido mastigável
- Glicinato Férrico 500mg (100mg de ferro elementar) por comprimido mastigável

Administração:

120mg/dia de ferro elementar

Intolerância gastrointestinal:

Preferencialmente, o sulfato ferroso não deve ser administrado junto às refeições, pois isso pode dificultar sua absorção. No entanto, em pacientes com intolerância gastrointestinal, como forma de melhorar a adesão ao tratamento, pode-se recomendar a ingestão junto as refeições ou mesmo reduzir a dose administrada. Tanto os comprimidos de ferropolimaltose quanto os de glicinato férrico são mastigáveis e devem ser ingeridos pouco antes ou juntamente com as refeições.

Tempo de tratamento:

Deverá ser feito por 4-6 meses após a normalização da Hb, que é o tempo necessário para repor os estoques de ferro.

Monitorização do tratamento:

Deve ser feita através da melhora sintomas, da Hb (após 4 semanas do início da reposição e, posteriormente, a cada 8 semanas) e da ferritina (a cada 3 meses).

2) Uso Endovenoso⁸Opção posológica:

- Sacarato de hidróxido férrico - 100mg/5ml de ferro injetável em fraco-ampola

Administração:

- Dose total de Ferro EV (mg) = $[(\text{Hb desejada (g/dL)} - \text{Hb atual (g/dL)}) \times \text{Peso corporal (kg)} \times 2,4] + 500$
- Recomendações: administração em serviço de saúde, cada 100mg diluídos em no mínimo 100mL de soro fisiológico (NaCl 0,9%), em infusão lenta (30 minutos a 2 horas), de 1-3 vezes por semana, não ultrapassando 300mg/dose

Monitorização do tratamento:

Deve ser feita através da melhora sintomas, da Hb (após 4 semanas do início da reposição e, posteriormente, a cada 8 semanas) e da ferritina (a cada 3 meses).

2. Anemia por deficiência de Vitamina B12

Há 2 duas opções de tratamento: via intramuscular e oral. Altas doses de vitamina B12 administradas por via oral se mostraram tão efetivas quanto por via intramuscular em obter resposta hematológica e neurológica em pacientes com carência desse substrato.^{10,11} Assim como os pacientes com anemia ferropriva, aqueles com anemia por deficiência de vitamina B12 raramente necessitam de transfusão de hemocomponentes, exceto quando apresentam instabilidade hemodinâmica.

Opções posológicas:¹¹

- Vitamina B12 2000mcg/cápsula VO: 1 (uma) capsula ao dia indefinidamente
- Vitamina B12 5000mg/ampola IM: 1 (uma) vez ao dia por 2 dias, então, 1 (uma) vez por semana por 4 semanas, então, 1 (uma) vez por mês por 3 meses e, por fim, 1 (uma) vez a cada 3 meses indefinidamente

3. Anemia por deficiência de Ácido Fólico

É importante ressaltar que a administração do ácido fólico pode reverter algumas alterações hematológicas secundárias a deficiência de vitamina B12. Contudo, as alterações neurológicas não são revertidas e podem até piorar. Assim, é recomendado dosar vitamina B12 nos pacientes com deficiência de ácido fólico.¹¹

Opção posológica:

- Ácido fólico 5mg/comprimido VO: 1 (um) comprimido administrado 1 (uma) vez ao dia - se a causa for reversível, tratar por 4 (quatro) meses ou até a normalização dos estoques; caso irreversível, manter a reposição indefinidamente.¹¹

REFERÊNCIAS

1. HOFFBRAND, A. Victor; MOSS, Paul A. H. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
2. Organização Mundial de Saúde. O uso clínico do sangue. Genebra.
3. CHANG, Justine; STREITMAN, David. Physiologic adaptations to pregnancy. Neurologic Clinics, Volume 30, Fascículo 3, Pgs 781-789, Agosto 2012.
4. SCHRIER, Stanley. Approach to the adult with anemia. UpToDate. 2018. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 02/05/2018
5. Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR.
6. SEED Haematology: the importance of reticulocyte detection. Norderstedt: Sysmex Europe GmbH, January 2016.
7. Reticulocyte Hemoglobin Content (RET-He): a parameter with well-established clinical value. Lincolnshire: Sysmex America, 2013.
8. MATTOS, Beatriz Antunes et al. Anemia por deficiência de ferro. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Pgs 27-37. Novembro 2014.
9. SCHRIER, Stanley; AUERBACH, Michael. Treatment of iron deficiency anemia in adults. UpToDate. 2018. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/>>. Acesso em: 02/05/2018
10. VIDAL-ALABALL, Josep et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. The Cochrane database of systematic reviews 3 (2005): CD004655.
11. SCHRIER, Stanley. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies. UpToDate. 2018. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/>>. Acesso em: 02/05/2018

FLUXOGRAMA

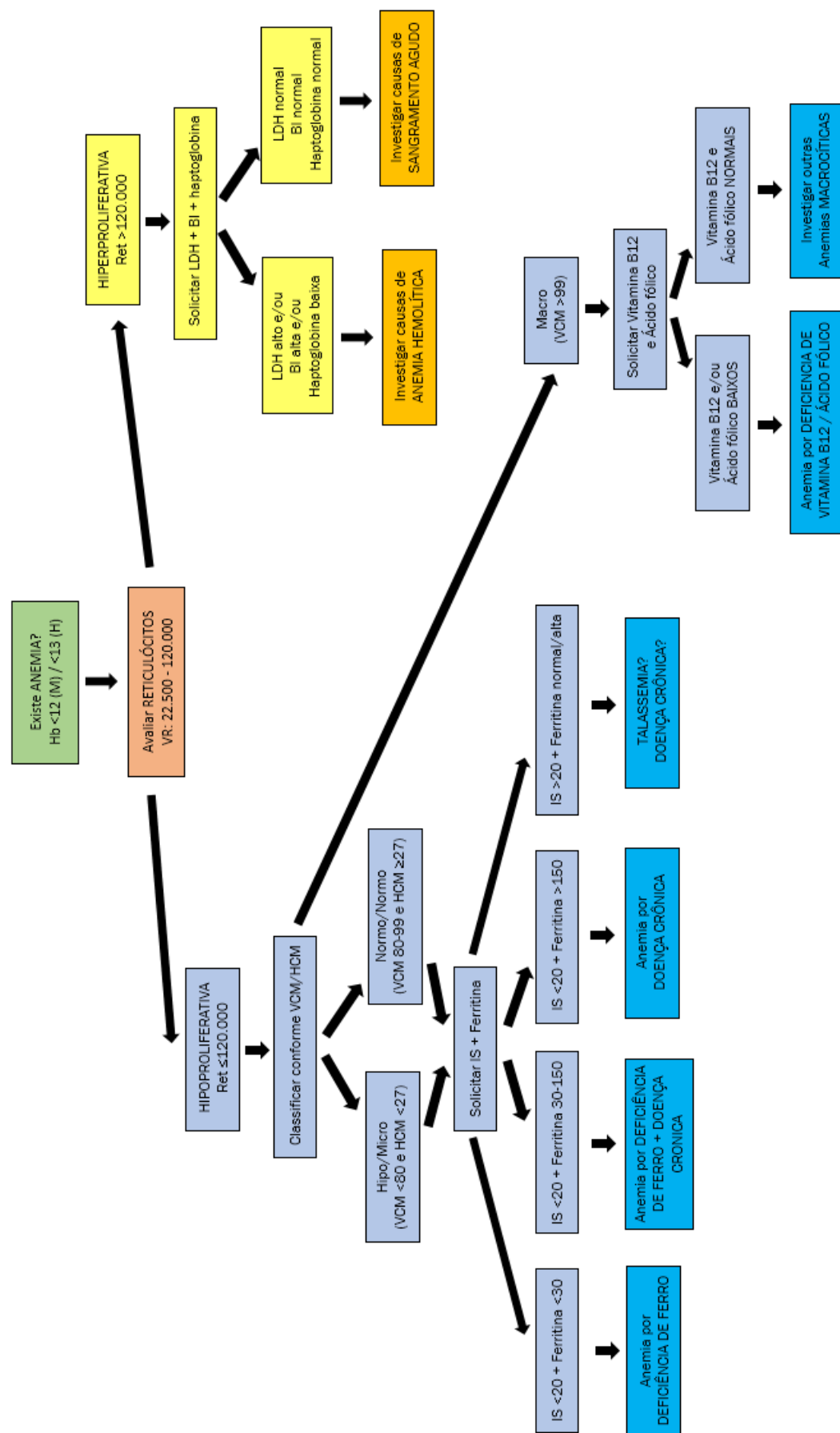


Figura 2. Fluxograma diagnóstico das anemias.

VALVOPATIA MITRAL MITRAL VALVULAR DISEASE

Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa¹. Orientadores: Eduardo Leal Adam² e Thiago Rosa²

1. Residente em Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Médico do Departamento de Cardiologia do Hospital de Clínicas da UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa – anabcosta@me.com

INTRODUÇÃO

O conceito de *Heart Valve Team* surge da intenção de oferecer o melhor tratamento ao paciente valvopata frente as diversas opções terapêuticas disponíveis. Ele consiste na avaliação multidisciplinar abrangendo todas as etapas de cuidado ao paciente, desde seu diagnóstico e manejo conservador pelo cardiologista clínico, passando por ecocardiografistas e radiologistas, fundamentais para a avaliação seriada da evolução da doença, até a concretização do tratamento intervencionista seja pelo hemodinamicista ou pelo cirurgião cardíaco.¹

Esse artigo objetiva revisar os principais aspectos da valvopatia mitral e guiar o manejo do médico clínico generalista sem a pretensão de desrespeitar a individualização do paciente.

A VALVA MITRAL

O aparato da valva mitral é composto pelas cúspides, cordas tendíneas, músculos papilares e o anel mitral.^{1,2} Histologicamente, as duas cúspides possuem uma estrutura trilaminar, que inclui uma camada de colágeno denso voltado para o ventrículo (fibrosa), uma camada mais fina de colágeno e elastina do lado atrial (atrialis) e entre elas uma camada de tecido conjuntivo frouxo (espongiosa) com abundância em glicosaminoglicanos (GAGs) e células valvares intersticiais (VICs), além de um revestimento em ambas as faces por uma fina camada endotelial (<3mm).¹

ESTENOSE MITRAL

1. Etiologia e Fisiopatologia

A principal causa de estenose mitral (EM) é a febre reumática, que corresponde a mais de 98% dos casos nos países em desenvolvimento e acomete principalmente pacientes entre a terceira e quarta décadas de vida.^{1,3} Importante destacar que 25% dos paciente com doença valvar reumática tem EM isolada, 40% apresentam dupla lesão mitral e 35% acometimento concomitante da valva aórtica.¹ As principais alterações anatômicas características da etiologia reumática são o espessamento de cúspides com fusão comissural e comprometimento do aparelho subvalvar, caracterizado por fusão e encurtamento das cordas tendíneas em decorrência do processo cicatricial com redução progressiva da mobilidade e da área de abertura efetiva.^{1,3} Em países desenvolvidos, a prevalência de doença valvar reumática é muito baixa por conta da adequada prevenção primária. Entretanto, com o envelhecimento progressivo da população, a doença degenerativa vem sendo diagnosticada com mais frequência. Ela é mais comum em idosos, sendo 60% dos casos em octagenários e cursa com calcificação aórtica e lesões coronarianas concomitantes. Apesar da doença degenerativa com calcificação acentuada do anel mitral estar mais frequentemente associada com insuficiência mitral (IM), graus variados de estenose podem estar presentes quando o cálcio invade as cúspides interferindo com a sua mobilidade.^{1,3}

A estenose valvar gera um gradiente de pressão transvalvar que dificulta o esvaziamento atrial e consequentemente aumenta a pressão do átrio esquerdo (AE), que é transmitida para a circulação pulmonar e em fases mais avançadas gera repercussões hemodinâmicas significativas para a cavidades direitas.^{1,2}

2. Apresentação Clínica

A dispneia ao esforço é o sintoma preponderante da EM, decorrente da incapacidade de adequar o débito cardíaco ao exercício ou a situações que aumentam a pressão venocapilar pulmonar. Com a evolução da doença, o paciente passa a ficar cada vez mais limitado, podendo chegar a dispneia ao repouso e dispneia paroxística noturna (DPN), assim como apresentar um maior potencial para edema agudo de pulmão quando submetido a fatores precipitantes como arritmias cardíacas ou infecções respiratórias.^{1,2} Outros sintomas incluem palpitações, fadiga, hemoptise, dor torácica, e sintomas compressivos

(disfonia, disfagia e tosse). Em fases avançadas, observa-se hipertensão pulmonar e sintomas de insuficiência cardíaca direita.^{1,2}

O exame físico caracteriza-se por um sopro meso ou holodiastólico em ruflar, de baixa frequência e melhor audível com a campânula do estetoscópio posicionado no ápice cardíaco em um paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo. Importante destacar que a severidade da obstrução valvar está relacionada com uma maior duração do sopro, e não com a sua intensidade.¹ Observa-se hiperfonesse da 1ª bulha e, nos pacientes em que a fibrose das cúspides não seja muito acentuada e sem calcificação, geralmente pode-se auscultar um estalido de abertura (clique protodiastólico), mais audível no ápice cardíaco com o diafragma do estetoscópio.^{1,2} Quanto mais curto o intervalo entre B2 e o estalido de abertura, mais grave a EM.¹ Com a evolução da doença, a valva se torna progressivamente calcificada restringindo a amplitude de mobilidade das cúspides, alternando os achados da ausculta cardíaca para hipofonesse de B1 e ausência de estalido de abertura. Nas fases avançadas, a hipertensão pulmonar se manifesta pela hiperfonesse de B2 e encurtamento do desdobramento de B2, e quando ocorre sobrecarga do ventrículo direito (VD) podem ser observados estase jugular, levantamento sistólico do esterno, hepatomegalia e insuficiência tricúspide.^{2,3}

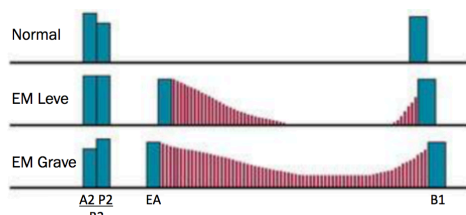


Figura 1. Representação gráfica da ausculta cardíaca da estenose mitral

3. Exames Diagnósticos

O eletrocardiograma (ECG) é relativamente insensível na detecção de EM leve mas demonstra alterações características na obstrução moderada a severa devido ao aumento do AE por sobrecarga pressórica, demonstrando uma onda p com duração superior a 120ms em DII e/ou desvio do eixo da onda p entre +45 e -30°.¹ Nos casos com hipertensão pulmonar, é possível observar sinais de sobrecarga ventricular direita com desvio do eixo elétrico de QRS para a direita (+80°) e ondas R aumentadas em V1, e S em V5-6.^{1,2,4} A fibrilação atrial fortemente acompanha a EMi. O Rx de tórax revela índice cardiotorácico normal com sinais de congestão pulmonar (edema intersticial com linhas B de Kerley) e aumento do AE (duplo contorno atrial à direita, quarto arco na silhueta cardíaca à esquerda e elevação do brônquio fonte esquerdo). Nos casos mais avançados, observa-se retificação ou abaulamento do tronco da artéria pulmonar e aumento do VD.^{2,3}

O ecocardiograma é o método mais acurado para avaliação da EM, indicado para diagnóstico e avaliação seriada para controle evolutivo da doença.¹ Na etiologia reumática, as imagens demonstram o espessamento das cúspides com restrição de abertura causada por fusão comissural, resultando em “doming” dos folhetos durante a diástole. Com a evolução da doença, o espessamento se estende das pontas para a base das cúspides, restringindo sua mobilidade com menor curvatura durante a diástole. As cordas tendíneas também podem se encontrar espessadas, fundidas e encurtadas, com calcificação superposta do aparato mitral.¹ Os parâmetros importantes a serem observados são: dimensões das cavidades cardíacas (principalmente AE e cavidades direitas), função sistólica de ambos os ventrículos, área valvar mitral, gradientes diastólicos máximo e médio entre o AE e ventrículo esquerdo (VE), pressão pulmonar e avaliação de lesões associadas.² A área valvar mitral é medida por planimetria direta de imagem bidimensional no eixo curto e calculadas através do método de Hatle, ou tempo da média pressão (PTH, de “pressure half-time”) por Doppler. A área valvar mitral normal é de 4 a 6 cm². A EM é classificada como anatomicamente importante quando a área valvar mitral for menor do que 1,5 cm², gerando um gradiente transvalvar para manter o débito cardíaco.^{1,3}

4. Evolução da Doença e Complicações

A EM é uma doença de progressão lenta com a maioria dos pacientes mantendo-se aparentemente assintomáticos com reajuste das atividades habituais para níveis mais sedentários. De uma forma geral, observa-se uma redução da área valvar de 0.09cm²/ano e por isso, pacientes com febre reumática permanecem cerca de 15 a 20 anos assintomáticos e levam cerca de 5 a 10 anos para progredir de sintomas leves para moderada-grave (NYHA III-IV).^{1,2}

As principais complicações são secundárias às alterações hemodinâmicas decorrentes do aumento da pressão do AE:

1) Hipertensão pulmonar: é caracterizada por uma pressão sistólica da artéria pulmonar ≥50mmHg em repouso ou ≥60mmHg ao esforço³ devido a uma transmissão direta do aumento da pressão do AE para a artéria pulmonar e efeitos secundários na vascularização pulmonar.

2) Fibrilação atrial (FA): decorrente do remodelamento do AE, considerada a complicação mais comum da EM e cuja prevalência aumenta com a idade e grau de obstrução da valva.^{1,3} Ela pode precipitar ou piorar os sintomas pela perda da contribuição da contração atrial para o enchimento do VE e pela redução do tempo de enchimento quando a frequência ventricular não é bem controlada. Além disso, ambos o aumento do AE e a FA predispõem a formação de trombos intracavitários e embolização sistêmica.^{1,2} Aproximadamente 50% delas ocorre em território cerebral, porém também podem ocorrer angina pectoris e infarto do miocárdio por embolização coronária ou hipertensão sistêmica secundária por embolização renal.^{1,3}

5. Opções Terapêuticas

Dados obtidos na era pré-cirúrgica indicam que pacientes com EM sintomática apresentam prognóstico reservado com sobrevida em 5 anos de 62% quando em classe funcional III da NYHA e apenas 15% nos NYHA IV.⁵ Por este motivo, o tratamento intervencionista deve ser indicado numa fase mais precoce a fim de garantir uma melhor sobrevida e reduzir o risco de complicações.¹

O tratamento conservador consiste no manejo clínico e das complicações, com monitorização da progressão da doença para que a intervenção seja realizada no momento ideal.¹ O tratamento inclui o uso de diuréticos (tiazídicos ou furosemida) e medicamentos que diminuam a frequência cardíaca, como beta-bloqueadores (propranolol ou atenolol) ou a digoxina.^{1,2} A avaliação clínica deve ser realizada anualmente e o ecocardiograma a cada 3-5 anos para EM leve, a cada 1-2 anos para EM moderada e anualmente para EM severa. Simultaneamente é indicado o manejo das complicações clínicas. É realizada anticoagulação com antagonistas da vitamina K para prevenção de embolia sistêmica em pacientes com FA, embolia prévia ou presença de trombo no AE ou apêndice atrial.¹ Importante destacar que a partir do aparecimento de sintomas deve ser indicada a intervenção. O tratamento clínico é utilizado apenas para compensação até o procedimento intervencionista ou nos casos em que a intervenção é contraindicada, nunca devendo retardar a intervenção ou mascarar sintomas.^{1,3}

Nos pacientes com EM reumática, o tratamento intervencionista está indicado para pacientes sintomáticos com classe funcional NYHA II-IV e/ou fatores de complicação.^{1,2} O tratamento de escolha é a valvoplastia mitral por cateter-balão (VMCB), que proporciona alívio dos sintomas e melhora dos resultados a longo prazo com uma intervenção de baixo risco (mortalidade de 1-2%).^{1,3} O benefício hemodinâmico e o risco de complicações é contemplado em escores ecocardiográficos como o escore de Wilkins, que quando ≤ 8 (aparelho subvalvar e calcificação ≤ 2) está associado com resultados imediatos e a longo prazo satisfatórios.⁶ Os melhores resultados da VMCB são obtidos em pacientes jovens, que não apresentam espessamento valvar ou calcificações.^{1,6} Em pacientes com alto risco cirúrgico, pode-se considerar o procedimento se escore de Wilkins 9-10.³ Contraindicações ao procedimento incluem: trombo em AE, IM moderada ou importante e fenômeno embólico recente, sendo nesses pacientes recomendada a cirurgia cardíaca.³

A cirurgia valvar (comissurotomia/troca valvar) é um tratamento alternativo para pacientes sintomáticos NYHA III-IV que não são elegíveis ou apresentam contraindicação ao tratamento por VMCB, assim como naqueles com EM degenerativa refratária ao tratamento clínico.^{3,7} A técnica cirúrgica de eleição consiste na valvoplastia mitral, permitindo simultaneamente a remoção de debris de cálcio, de trombos intra-atriais e a exclusão do apêndice atrial esquerdo para evitar êmbolos pós-operatórios.¹ Em pacientes com FA crônica, pode ser realizada concomitantemente a ablação cirúrgica com radiofrequência ou crioablação (Cirurgia do Labirinto/Maze Operation), com uma chance aproximada de 80% de manutenção do ritmo sinusal no pós-operatório e com recuperação da função atrial, dependendo de alguns fatores tais como a idade, tamanho do AE e duração da FA.³

Em pacientes com EM degenerativa, o tratamento inicial do paciente sintomático é farmacológico sendo o tratamento por plastia mitral reservado para casos refratários. Em pacientes com alto risco cirúrgico, o implante valvar mitral transcaterter ou o uso de próteses transcaterter por via apical ou sob visão direta podem ser opções, ainda sem ampla indicação por se basear em estudos com número limitado de casos.³

INSUFICIÊNCIA MITRAL

A IM é uma das valvopatias mais prevalentes,³ sendo classificada em primária (orgânica) quando causada por uma doença intrínseca das cúspides mitrais ou secundária (funcional) quando decorrente de doenças do VE e/ou do anel mitral.^{1,3} Neste artigo, serão discutidas unicamente as patologias intrínsecas da valva mitral.

1. Etiologia e Fisiopatologia

Em países em desenvolvimento, a IM ainda é decorrente da moléstia reumática em grande número de casos. A doença acomete geralmente adultos jovens, e é causada pela fibrose, retração e espessamento de uma ou ambas as cúspides, podendo haver encurtamento e fusão das cordas tendíneas e dos músculos papilares. Frequentemente podemos observar prolapso da cúspide anterior em decorrência de alongamento das cordas tendíneas e graus variados de dilatação anular.¹

Em países desenvolvidos, a doença degenerativa é a etiologia mais comum em pacientes com IM. Pode acometer pacientes de todas as idades, mas é mais frequente em indivíduos de meia idade e nos idosos. É decorrente da transformação dos VICs em miofibroblastos com secreção de GAGs e metaloproteínas, causando espessamento da camada esponjosa e fragmentação da camada fibrosa e atrialis, que reduz sua força tênsil e facilita o prolapso valvar.^{1,3} A doença degenerativa apresenta um amplo espectro. Em um dos extremos, encontra-se a deficiência fibroelástica representada por comprometimento mais limitado e restrito a uma única porção de uma das cúspides (por exemplo, prolapso do segmento médio da cúspide posterior – P2). O prolapso pode ser resultante de cordas tendíneas alongadas ou mesmo da rotura de uma ou mais cordas (flail leaflet).^{3,8} No outro extremo, podemos observar valvas com intensa degeneração mixomatosa, com redundância de ambos os folhetos, alongamento generalizado das cordas tendíneas e dilatação anular acentuada, com prolapso de ambas as cúspides ocasionando diversos jatos de insuficiência, por vezes complexos de serem interpretados na ecocardiografia (Síndrome de Barlow).^{1,8}

A IM determina uma hipertrofia excêntrica do VE que permite acomodar um maior volume diastólico final, desta forma aumentando o débito cardíaco total e consequentemente mantendo um débito cardíaco efetivo normal. O aumento do AE permite acomodar o volume regurgitante com menor pressão intra-atrial.¹ A sobrecarga crônica e progressiva de volume pode levar a descompensação por perda da função contrátil do VE, caracterizada pelo aumento do volume sistólico final e diminuição da fração de ejeção (FE).^{1,2}

2. Apresentação Clínica

Os pacientes são assintomáticos por muito anos, apesar de a anamnese dirigida ser capaz de revelar reduções progressivas da capacidade funcional.¹ A dispneia, assim como na EM, é o principal sintoma da IM,^{1,2} traduzindo a congestão pulmonar, que inicialmente surge apenas com o aumento da pressão venocapilar pulmonar, porém que evolui com dispneia ao repouso e DPN, especialmente nas fases mais avançadas com disfunção ventricular associada.³ Pode ser acompanhada por palpitações, tosse, hemoptise, edema ou eventos embólicos,³ porém essas manifestações são menos evidentes do que na EM. Por outro lado, fraqueza e fadiga decorrentes de baixo débito cardíaco são muito proeminentes nesses pacientes.¹

O exame físico é caracterizado por um sopro holossistólico em ápice cardíaco, com irradiação axilar ou infra-escapular esquerda quando jato regurgitante da cúspide anterior ou posterior, respectivamente,^{1,2} podendo abafar a B2 por diferença de pressão persistente entre o VE e o AE. Sopros do prolapso mitral podem ser telessistólicos e são acompanhados de cliques sistólicos, mais audíveis com o paciente de pé ou fazendo manobra de Valsalva e com B1 normal por fechamento inicial das cúspides. Em alguns casos graves, o sopro mitral pode ser pouco ou nada audível, caracterizando a IM silenciosa.¹ O ictus cordis está desviado para a esquerda e para baixo.³ Em relação as bulhas cardíacas, observa-se um abafamento de B1 na degeneração mixomatosa, com maior desdobramento de B2 por redução da resistência a ejeção do VE. Em pacientes com hipertensão pulmonar importante, P2 é mais audível que A2. De uma forma geral, a IM pode ser acompanhada de terceira bulha (B3) devido ao aumento do fluxo sanguíneo através do orifício mitral durante a fase de enchimento rápido e portanto não deve ser interpretada necessariamente como um sinal de insuficiência cardíaca nesses pacientes.¹ Também podem ser identificados sinais clínicos de insuficiência cardíaca direita.³ O pulso venoso se caracteriza por onda a menos proeminente com uma onda V caracteristicamente alta, quando o enchimento do AE é feito tanto pelo sangue proveniente das veias pulmonares quanto do volume regurgitante do VE.¹

3. Exames Diagnósticos

Os principais achados do ECG são o aumento do AE e FA de início recente (<1 ano).¹⁻³ Pode evidenciar aumento do VE em 1/3 dos pacientes com IM severa, caracterizado por desvio do QRS para a esquerda, aumento da voltagem das ondas R em V5-6 com S profundas em V1-2.⁴ Aproximadamente 15% dos pacientes demonstram hipertrofia de VD secundária a hipertensão pulmonar.¹ A radiografia de tórax demonstra cardiomegalia às custas das câmaras esquerdas com sinais de congestão pulmonar. A calcificação do anel mitral, característica de IM em idosos, é mais proeminente no 1/3 posterior da silhueta cardíaca.¹

A ecocardiografia tem papel central no diagnóstico da IM, possibilitando determinar sua causa, quantificar sua gravidade, fornecer a fração de ejeção do VE e avaliar o potencial de reparo cirúrgico.^{1,2} A avaliação com Doppler permite avaliar um jato de alta velocidade direcionado para o AE durante a sístole ventricular. A gravidade da regurgitação mitral é estimada pela profundidade do jato pela valva e pelo tamanho do AE. O método quantitativo prático mais utilizado é conhecido como PISA (proximal isovelocity surface area) que se baseia na aceleração do fluxo sanguíneo ao se aproximar de um orifício restritivo formado hemisférios concêntricos. A morfologia do jato pode auxiliar na interpretação do mecanismo fisiopatológico da IM. De uma forma geral, na IM degenerativa o jato regurgitante é contrário a lesão anatômica mais significativa e portanto prolapso de cúspides posteriores tipicamente produzem jatos regurgitantes anteriores, e vice versa.¹

4. Evolução da Doença e Complicações

Pacientes assintomáticos com IM leve geralmente permanecem estáveis com progressão gradual da disfunção valvar ao longo de anos. Como exceções, podemos citar pacientes com IM na fase aguda de um surto de moléstia reumática, ou alguns pacientes com degeneração mixomatosa que apresentam súbita descompensação clínica após rotura de um grupo de cordas tendíneas.¹

A avaliação das complicações é feita através de métodos diagnósticos complementares, sendo o ecocardiograma a principal ferramenta neste sentido. A IM primária é classificada como importante naquelas em que jato regurgitante corresponde a 40% da área do AE e/ou fração regurgitante de 50%.³ Os principais marcadores de disfunção ventricular e que indicam resposta insatisfatória com a correção cirúrgica são: FE $\leq 60\%$, PSAP $\geq 50\text{mmHg}$ ou $\geq 60\text{mmHg}$ ao exercício, volume do AE $\geq 60\text{ml/m}^2$ e remodelamento progressivo com volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSVE) $\geq 40\text{mm}$.^{1,3}

A presença de FA de início recente (<1 ano) também é considerada uma complicação.³ É a arritmia mais comum em pacientes com IM crônica, associada com a idade e dilatação do AE. É considerada um marcador de progressão da doença e um indicativo para intervenção cirúrgica.¹

5. Opções Terapêuticas

O tratamento medicamentoso para IM ainda é controverso. A redução da pós-carga com nifedipina e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) é indicada para o tratamento de pacientes com sintomatologia intensa, demonstrando bons resultados na hemodinâmica destes pacientes, menos evidentes em pacientes assintomáticos com função sistólica preservada.¹ A terapia vasodilatadora não é recomendada em diretrizes para uso em pacientes com IM primária degenerativa.³ Em pacientes que não podem ser submetidos a cirurgia ou tratamento transcatereter resta o tratamento agressivo para insuficiência cardíaca com IECAs e β -bloqueadores.¹ O acompanhamento de pacientes assintomáticos com função ventricular preservada sem indicação de cirurgia deve ser periódico com ecocardiograma a cada 6 a 12 meses para reavaliação.

Existem poucos dados para estimar o curso natural da doença tendo em vista a melhora significativa da sobrevida com intervenção cirúrgica em comparação a pacientes que se mantiveram em tratamento medicamentoso. Estimou-se uma sobrevida de apenas 30% em 5 anos em pacientes que eram candidatos a intervenção cirúrgica mas que se recusaram a cirurgia.⁹ Dentre pacientes com IM severa por “flail leaflets”, a taxa de mortalidade anual sem cirurgia é de 3% e de 60% em 20 anos, sendo particularmente alta naqueles com disfunção sistólica do VE definida por FE \leq 60%.¹⁰ Além disso, pacientes com IM severa que estão assintomáticos e tem função sistólica do VE normal requerem cirurgia dentro de 6 a 10 anos, seja por aparecimento de sintomas, disfunção ventricular ou FA. Além disso, observou-se uma maior sobrevida a longo prazo em pacientes que são submetidos a cirurgia ainda assintomáticos quando comparados a pacientes com sintomas ou disfunção ventricular mesmo que discretos.⁸ Por este motivo, cada vez mais se recomenda intervenção cirúrgica precoce em pacientes candidatos a plastia, especialmente no contexto de “flail leaflets”.^{8,10}

A valvoplastia mitral é o tratamento cirúrgico de escolha em pacientes com anatomia favorável, com resultado muito satisfatório especialmente no prolapso isolado da cúspide posterior.³ Ela pode ser tecnicamente mais complexa que a troca valvar, e demanda uma curva de aprendizado do cirurgião. Os resultados são bastante satisfatórios sempre que houver cúspides com mobilidade preservada, seja em crianças e adolescentes, adultos com IM degenerativa com prolapso da valva mitral, dilatação do anel, ruptura de corda e perfuração da cúspide por endocardite infecciosa, que compreendem a grande maioria dos casos de IM.¹ Apesar da plastia mitral em doentes reumáticos apresentar algumas limitações, trabalhos mais recentes demonstram que os resultados tardios podem ser comparáveis com os da plastia em doença degenerativa, especialmente na fase “burn out” da moléstia reumática.¹¹ A presença de calcificação importante do anel mitral é um desafio para ambas as estratégias, plastia ou troca mitral. A presença de FA no pré-operatório é um marcador independente de pior sobrevida a longo prazo e a sua persistência após a cirurgia indica a necessidade de anticoagulação permanente, neutralizando parcialmente as vantagens da plastia mitral; uma opção é a realização da ablação cirúrgica por radiofrequência e/ou por criablação concomitantemente (Cirurgia do Labirinto/Maze Procedure); estima-se que 70-80% dos pacientes sejam convertidos para ritmo sinusal, reduzindo o risco de acidente vascular encefálico no pós-operatório.^{1,8} A chance de recorrência de IM é maior em pacientes que apresentam algum grau residual de regurgitação imediatamente após a plastia, por isso é importante que as operações sejam controladas com ecocardiograma transesofágico intra-operatório para certificação de um resultado perfeito.¹

A troca valvar é restrita aos casos em que a plastia não pode ser realizada e em pacientes com IM reumática com valvas muito espessadas e deformadas, em que o resultado da plastia é menos favorável.³ Entretanto, admite-se que centros de referência para plastia mitral devam ter índices de reparo valvar próximo de 100% dos casos. A troca valvar envolve um maior risco operatório e a desvantagem da perda da continuidade do anel com cordas tendíneas e músculos papilares. Também está associada com as complicações tardias relacionadas ao uso de próteses, que incluem endocardite infecciosa, tromboembolismo, regurgitação paravalvar além dos riscos hemorrágicos da anticoagulação permanente em pacientes que receberem prótese mecânica e da deterioração estrutural tardia em pacientes que receberem biopróteses.^{1,3}

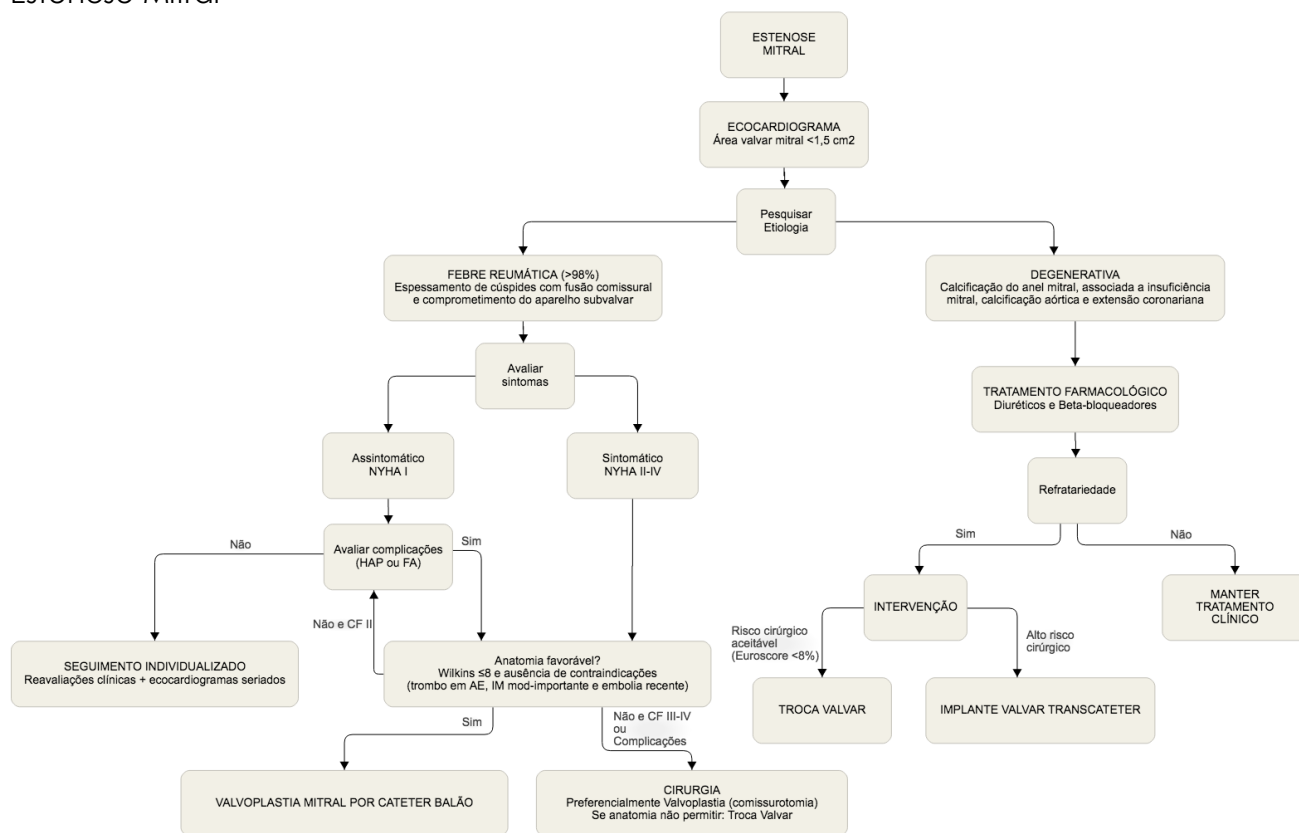
Em casos de alto risco ou contra-indicação cirúrgica em pacientes com sintomas refratários, principalmente em casos de IM degenerativa por prolapso, existe a opção da clipagem percutânea da valva mitral (MitralClip) desde que preencha as condições anatômicas exigidas.³ A técnica é aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) apenas para pacientes com risco proibitivo de cirurgia por alto risco cirúrgico e múltiplas comorbidades. O procedimento está relacionado com remodelamento favorável do VE e alívio dos sintomas por até 4 anos, semelhante aos resultados clínicos da cirurgia.¹ Pacientes com IM primária e FE $<$ 30% podem ser considerados para intervenção caso permaneçam em CF III-IV apesar do tratamento clínico.¹

REFERÊNCIAS

1. Zipes D, Libby P, Bonow R, Mann DL, Tomaselli GF. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2018: 1415-1444.
2. Stefanini E, Kasinski N, Carvalho AC. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM: Cardiologia. Barueri: Manole; 2009.
3. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIO, Sampaio RO, Rosa VEE, Accorsi TAD, et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. Arq Bras Cardiol. 2017;109(6 suppl 2):1-34
4. Castellano C, Juan MAP, Attie F. Electrocardiografía Clínica. Segunda edición. Barcelona, España: Editorial Elsevier, 2004.
5. Horstkotte D, Niehues R, Strauer BE. Pathomorphological aspects, aetiology, and natural history of acquired mitral valve stenosis. Eur Heart J 1991;12[Suppl B]:55-60.
6. Palacios IF, Sanchez PL, Harrell LC, et al. Which patients benefit from percutaneous mitral balloon valvuloplasty? Prevalvuloplasty and postvalvuloplasty variables that predict long-term outcome. Circulation 2002;105:1465-71.)
7. Ben Farhat B, Ayari M, Maatouk F, et al. Percutaneous balloon versus surgical closed and open mitral commissurotomy: sevenyear follow-up results of a randomized trial. Circulation 1998;97:245-50.)
8. David TE, Armstrong S, McCrindle BW, Manlhiot C. Late outcomes of mitral valve repair for mitral regurgitation due to degenerative disease. Circulation. 2013;127:1485-1492
9. Suri RM, Vanoverschelde JL, Grigioni F, et al. Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. JAMA 2013;310:609-16.)
10. Tribouilloy C, Rusinaru D, Grigioni F, et al. Long-term mortality associated with left ventricular dysfunction in mitral regurgitation due to flail leaflets: a multicenter analysis. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;7:363-370
11. Russell EA, Walsh WF, Reid CM, et al. Outcomes after mitral valve surgery for rheumatic heart disease. Heart Asia 2017;9:1-7

FLUXOGRAMAS

Estenose Mitral



Insuficiência Mitral

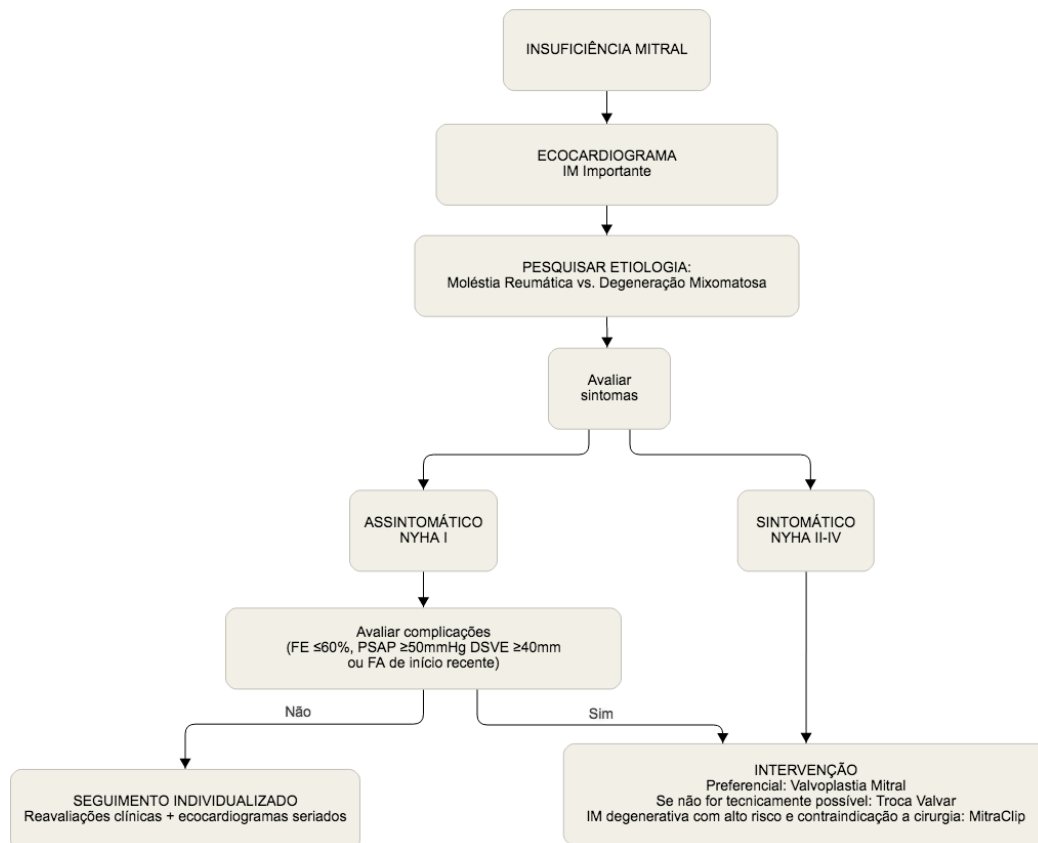


Figura 2. Fluxograma de manejo da valvopatia mitral.

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA ADRENAL CRÔNICA

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC ADRENAL INSUFFICIENCY

Fernanda Perin Maia da Silva¹. Orientadora: Adriane Maria Rodrigues²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Supervisora da Preceptoría da Residência de Endocrinologia e Metabologia do HC UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Fernanda Perin Maia da Silva - fernandaperinmaia@gmail.com

INTRODUÇÃO

As adrenais são glândulas de aproximadamente 4 gramas localizadas acima dos rins, em sua face posteromedial, divididas em córtex e medula adrenal. O Córtex adrenal é formado anatomicamente por três camadas: zona glomerulosa (15%), zona fasciculada (75%) e zona reticulada (10%), cujas funções são, respectivamente, produção de aldosterona, cortisol e andrógenos adrenais. Já a medula adrenal é responsável pela produção de catecolaminas.¹

A insuficiência adrenal é uma doença potencialmente fatal, decorrente do comprometimento primário ou secundário da função adrenocortical, pela perda parcial ou completa da capacidade secretora da glândula de forma aguda ou crônica.^{1,2,3} Acomete principalmente mulheres entre 40-60 anos de idade.¹

CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA

A insuficiência adrenal pode ser classificada em primária ou secundária. A primária, também conhecida como Doença de Addison (DA), presente em 40% dos pacientes, é uma condição clínica rara (100 casos em 1 milhão de pessoas) resultante de secreção hormonal inadequada em condições basais ou de stress, por doenças que levem a destruição de 90% ou mais do córtex adrenal ou que reduzam a síntese de esteroides adrenais, levando a subprodução de glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios adrenais.^{1,3} Desta forma, pela falta de contrarregulação negativa desses hormônios, ocorre o aumento de corticotrofina (hormônio adrenocorticotrófico, ACTH) e renina na tentativa de estimular a produção adrenal de cortisol e aldosterona, respectivamente.^{1,3}

Dentre os possíveis fatores etiológicos da DA, incluem-se destruição autoimune da adrenal isolada ou associada à síndrome poliglandular autoimune (60% dos casos); doenças infecciosas [tuberculose, vírus da imunodeficiência humana (HIV), fungos, citomegalovírus]; neoplasias (linfoma, metástases); doenças infiltrativas (hemocromatose, sarcoidose, amiloidose); hemorragias (síndrome de anticorpo antifosfolípido, anticoncepcional, trauma, síndrome de Waterhouse-Friderichsen – choque séptico por meningococcemia); fármacos (cetoconazol, mitotano, fluconazol); defeito da esteroidogênese adrenal (hiperplasia adrenal congênita); alterações no desenvolvimento da glândula adrenal; resistência ao ACTH; adrenalectomia bilateral; e adrenoleucodistrofia (ALD). No Brasil, a adrenalite autoimune representa atualmente o principal fator etiológico da DA, ao passo que 17 a 20% dos casos são secundários à tuberculose.^{1,3}

A etiologia secundária, principal causa de IA (150 a 280 casos por 1 milhão de pessoas), decorre, principalmente, da interrupção abrupta do uso crônico de glicocorticoide (por mais de 3 semanas), visto que o eixo hipotálamo-hipofisário (HHA) estará suprimido. Outras causas são ocasionadas pela alteração direta no eixo, com diminuição da produção de ACTH e do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), dentre tais etiologias encontram-se: tumores hipotálamo-hipofisários, radioterapia selar; trauma ou cirurgia do sistema nervoso central; hipofisite; sarcoidose; histiocitose X; tuberculose hipofisária; linfoma hipofisário; metástases hipofisárias; síndrome de Sheehan; apoplexia hipofisária e deficiência isolada de ACTH (rara). O déficit crônico de ACTH leva a atrofia das camadas fasciculada e reticulada, porém a glomerulosa se mantém intacta, uma vez que é controlada essencialmente pelo sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).^{1,3}

QUADRO CLÍNICO

Pacientes com insuficiência adrenal crônica podem apresentar sinais e sintomas inespecíficos, em geral de forma progressiva e insidiosa, pela deficiência dos hormônios adrenais.^{1,4}

A deficiência de glicocorticoide geralmente manifesta-se por astenia, anorexia, perda de peso, náusea, vômito, diarreia ou constipação, dor abdominal, hipoglicemia, mialgia, artralgia, sintomas psiquiátricos e hipotensão. Também ocorre secreção exacerbada de hormônio antidiurético (ADH) levando a hiponatremia dilucional e aumento do hormônio tireoestimulante (TSH), podendo simular um quadro de hipotireoidismo subclínico.^{1,3,4}

Pacientes com deficiência de mineralocorticoides geralmente apresentam como primeira manifestação clínica taquicardia postural seguida de hipotensão postural, e então hipotensão arterial basal, hipovolemia e avidez por ingestão de sal.^{1,3,4} Já a deficiência de andrógenos se manifesta com redução de libido e da pilificação axilar e pubiana, porém esses

sinais estão presentes apenas em pacientes do sexo feminino, pois em homens a produção androgênica ocorre principalmente nas gônadas.^{1,3}

Na etiologia primária, pelo acometimento global da glândula, os pacientes manifestam déficit de glicocorticoide, mineralocorticoide e andrógenos. Apresentam como achado característico ao exame físico presença de hiperpigmentação cutânea (áreas expostas ao sol, dobras e regiões mais susceptíveis a trauma), mucosas e genitália, consequente ao aumento da produção de proopiomelanocortina (POMC, precursor do ACTH), pela deficiência do cortisol e redução da contrarregulação negativa sobre o hipotálamo/hipófise.^{1,4} Na adrenalite autoimune podem estar presentes sinais e sintomas de outras doenças autoimunes como vitiligo, tireoidite de Hashimoto, doença celíaca e hipogonadismo hipergonadotrófico (ooforite autoimune).^{1,4}

Na IA secundária não há alteração na função mineralocorticoide, visto que sua produção é regulada predominantemente pelo SRAA, nem presença de hiperpigmentação cutânea pela supressão do ACTH.^{1,4}

DIAGNÓSTICO

Recomenda-se testes para excluir o diagnóstico de insuficiência adrenal em pacientes agudamente enfermos com quadro clínico inexplicável ou sinais e sintomas sugestivos, como hipovolemia, hipotensão, hiponatremia, hipercalemia, febre, dor abdominal, hiperpigmentação e, especialmente, crianças que apresentem hipoglicemia. Também deve ser investigado paciente com algumas doenças autoimunes como diabetes mellitus tipo 1, gastrite autoimune, anemia perniciosa, vitiligo ou com determinadas doenças infecciosas como tuberculose, HIV, citomegalovírus e histoplasmose.^{3, 4, 5} No nosso meio, a paracoccidiodomicose é uma importante etiologia.

A confirmação do diagnóstico clínico engloba três etapas: primeiro demonstrar a secreção inapropriadamente baixa de cortisol, por segundo determinar se a deficiência de cortisol é dependente ou independente da deficiência de corticotropina (ACTH) e avaliar a secreção mineralocorticóide em pacientes sem deficiência de ACTH e, por terceiro, investigar uma etiologia tratável quando o transtorno for primário.^{4,5}

O primeiro exame a ser solicitado é o cortisol sérico, coletado entre 8 e 9 horas da manhã. Nos pacientes sem IA os níveis estarão entre 10 e 15 µg/dl, valores abaixo de 5 µg/dl são indicativos da doença, enquanto acima de 18 µg/dl geralmente exclui o diagnóstico. O cortisol dosado às 16 horas corresponde aproximadamente à metade do valor matinal, mas apresenta pouco valor diagnóstico.^{1, 3} Deve-se ter cautela na interpretação dos resultados em pacientes com anormalidades de globulina de ligação ao cortisol (CBG) ou albumina, como pacientes com cirrose ou síndrome nefrótica, ou aqueles em uso estrogênicos orais. Nesses pacientes, níveis diminuídos ou aumentados podem levar a um erro diagnóstico.⁴

Na presença de níveis baixos de cortisol sérico, o próximo passo para investigação diagnóstica seria a dosagem de ACTH plasmático, para diferenciar IA primária da secundária. Valores de ACTH plasmático acima de duas vezes do limite superior de normalidade é altamente sugestivo de IA primária, geralmente encontram-se acima de 100 pg/ml, enquanto valores abaixo de 10 pg/ml ou no limite inferior de normalidade (entre 10 e 20 pg/ml) sugere IA de etiologia secundária.^{1,3,4}

Teste de estímulo com ACTH deve ser realizado em praticamente todos os pacientes nos quais o diagnóstico de insuficiência adrenal está sendo considerado. O teste é realizado com administração endovenosa de 250 mcg (equivalente a 0,25mg) de cosintropina (ACTH sintético) após coleta de amostra de cortisol sérico, o qual é coletado novamente após 30 a 60 minutos da infusão. Uma resposta normal ao teste de estimulação com ACTH (pico ≥ 18 a 20 µg/dl) exclui a insuficiência adrenal primária e a maioria dos pacientes com insuficiência adrenal secundária. Não descarta, contudo, a possibilidade de uma deficiência leve ou recente (até 4 semanas) de ACTH. Em pacientes com insuficiência adrenal primária, o teste da cortrosina sempre estará alterado. Já nos pacientes com insuficiência adrenal secundária, o teste só se altera a partir de 4 semanas de doença, que é o tempo necessário para que as adrenais fiquem hipotrofiadas pela falta de estímulo com ACTH. Desta forma, um pico de cortisol < 18 µg/dl confirma o diagnóstico de IA, mas não discrimina se o problema é adrenal ou hipotalâmico-hipofisário, dilema facilmente resolvido pela dosagem do ACTH plasmático. Para os casos de IA secundária leve ou recente, o melhor exame confirmatório é o teste da hipoglicemia induzida pela insulina ou teste de tolerância à insulina (ITT).^{1,3,4,5}

O ITT é o teste padrão ouro para diagnóstico de IA, está indicado principalmente em pacientes com suspeita de IA secundária. Consiste na dosagem de cortisol basal 30 e 60 minutos após a infusão via endovenosa de insulina regular (dose recomendada 0,05 U/Kg). O teste tem o objetivo de induzir hipoglicemia, levando a uma resposta de stress do sistema nervoso central para que aumente a liberação de CRH e assim estimular a secreção de ACTH e cortisol, respectivamente. O teste é considerado normal quando há um pico de cortisol basal > 18 µg/dl, o que descarta IA e baixa reserva hipofisária, porém para que o teste seja interpretado de forma adequada é necessário que a glicemia chegue a < 40 mg/dl. O exame é contraindicado em pacientes com doença cardiovascular ou cerebrovascular, com doenças que cursam com convulsões e idosos.^{1,3}

A determinação da atividade plasmática da renina (APR) ou da renina direta (mais recentemente) bem como a dosagem de aldosterona é recomendada nos pacientes com suspeita de IA primária. A elevação da APR é a primeira alteração, uma vez que camada glomerulosa é geralmente a primeira a ser acometida e, conseqüentemente, a renina costuma aumentar antes da redução do nível sérico de cortisol. A APR está elevada em quase todos os pacientes não tratados com IA primária, quando associada a níveis séricos de aldosterona baixos ou normais. Já na IA secundária, o sistema renina-angiotensina-aldosterona não é acometido.^{1,3,4,5}

Em nosso serviço não há disponibilidade de todos descritos os exames para o diagnóstico. Na prática solicita-se inicialmente cortisol e em seguida dosagem de ACTH ou teste de hipoglicemia insulínica para investigação e esclarecimento do quadro quando há suspeita de IA. Em caso de impossibilidade de solicitação destes exames e alta suspeição clínica da doença sugere-se prova terapêutica.

Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de adrenais e hipófise deve ser solicitada para avaliação dos casos de insuficiência adrenal primária e secundária, respectivamente.¹

As principais alterações bioquímicas encontradas são hiponatremia e hipercalemia (por deficiência mineralocorticoide), além de uremia (secundária à depleção volumétrica e à desidratação). Outras alterações podem incluir: hipoglicemia de jejum, hipoglicemia pós-prandial (rara), hipercalemia leve a moderada, anemia, linfopenia, eosinofilia, elevação de transaminases e, raramente, hipomagnesemia. Na IA secundária, não ocorre hipercalemia devido à manutenção da integridade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mas, pode haver hiponatremia dilucional.^{1,3,4}

TRATAMENTO

O tratamento é baseado na reposição de glicocorticoides, mineralocorticoides e deidroepiandrosterona (DHEA). Na reposição de glicocorticoide a escolha é com hidrocortisona (glicocorticoide de curta-ação e com maior efeito mineralocorticoide) na dose total diária de 10 a 12 mg/m² dividida em duas a três tomadas diárias, sendo recomendada a menor dose possível, porém a apresentação oral não é disponível no Brasil, não havendo segurança na manipulação. Como alternativa, é recomendado o uso de prednisolona (fármaco de ação prolongada) na dose de 3-5 mg/d, administrado em uma ou duas tomadas diárias.⁵ No nosso meio, a prednisona é o glicocorticoide mais usado. A prednisona é um corticosteroide farmacologicamente inerte que requer biotransformação hepática (pela enzima 11-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 1) para produzir prednisolona, sua forma terapeuticamente ativa, dessa forma, administrando-se um ou outro fármaco, a ação farmacológica será exercida pela prednisolona.⁶

A dexametasona deve ser evitada, por ser um glicocorticoide de longa ação, com dificuldade na titulação da dose e, assim, maior risco de efeitos cushingoides. Para todos os pacientes em uso de glicocorticoides deve-se atentar para sinais e sintomas de hipercortisolismo (aumento do peso, estrias, fâcies cushingoides, diabetes melito, HAS, equimoses, osteoporose). Pacientes em uso crônico de glicocorticoide devem receber reposição de vitamina D e cálcio conforme recomendação e ser monitorados com densitometria óssea a cada 2 anos. A monitorização hormonal da reposição glicocorticoide não é recomendada. É importante orientar o paciente a duplicar ou triplicar a dose do medicamento em situações de estresse (como infecções, trauma, cirurgias) até 1 dia após estabilização do quadro.^{1,3,4,5}

A reposição de mineralocorticoide é necessária apenas na insuficiência adrenal primária, com fludrocortisona 25 a 200 µg/dia, iniciando-se com 50 a 100 µg/dia (apresentação de comprimido com 0,1 mg ou 100 µg)⁶. É recomendada a monitorização com base na avaliação clínica do paciente como aidez por sal, hipotensão postural e dosagem de eletrólitos plasmáticos. Em pacientes que desenvolvem hipertensão arterial é recomendado redução da dose de fludrocortisona, porém, se persistir, é preconizado iniciar tratamento com anti-hipertensivo e manter a reposição com fludrocortisona.^{1,3,4,5}

A reposição de DHEA é recomendada em mulheres com IA e queixas de falta de libido, sintomas depressivos e/ou astenia, apesar da reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides otimizados. A reposição (geralmente 25-50mg/d) deve ser realizada por um período de 6 meses e avaliada posteriormente, se a paciente não relatar efeito benéfico sustentado o tratamento deve ser descontinuado. A monitorização deve ser realizada com níveis séricos de DHEA-S pela manhã antes da ingestão da dose diária de reposição, visando níveis normais médios.^{1,4,5,6}

REFERÊNCIAS

1. SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cintia. O essencial em endocrinologia. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
2. MAZZIOTTI, G. et al. Risk of overtreatment in patients with adrenal insufficiency: current and emerging aspects. *European Journal of Endocrinology*, [S.l.], n. 177, p. R231-R248, jun. 2017.
3. LUCIO, Vilar et al. *Endocrinologia clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
4. DIAGNOSIS of adrenal insufficiency in adults: História. 2013. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-adults?csi=c50a9627-bb88-4a8a-a876-5060913b35a2&source=contentShare>>. Acesso em: 10 maio 2017.
5. BORNSTEIN, Stefan R. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, Germany, v. 101, n. 2, p. 364-389, fev. 2016.
6. TREATMENT of adrenal insufficiency in adults. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenal-insufficiency-in-adults?csi=c8d3c828-0dae-476c-bd20-eccfdbc42ad6&source=contentShare>>. Acesso em: 10 maio 2017.

FLUXOGRAMA

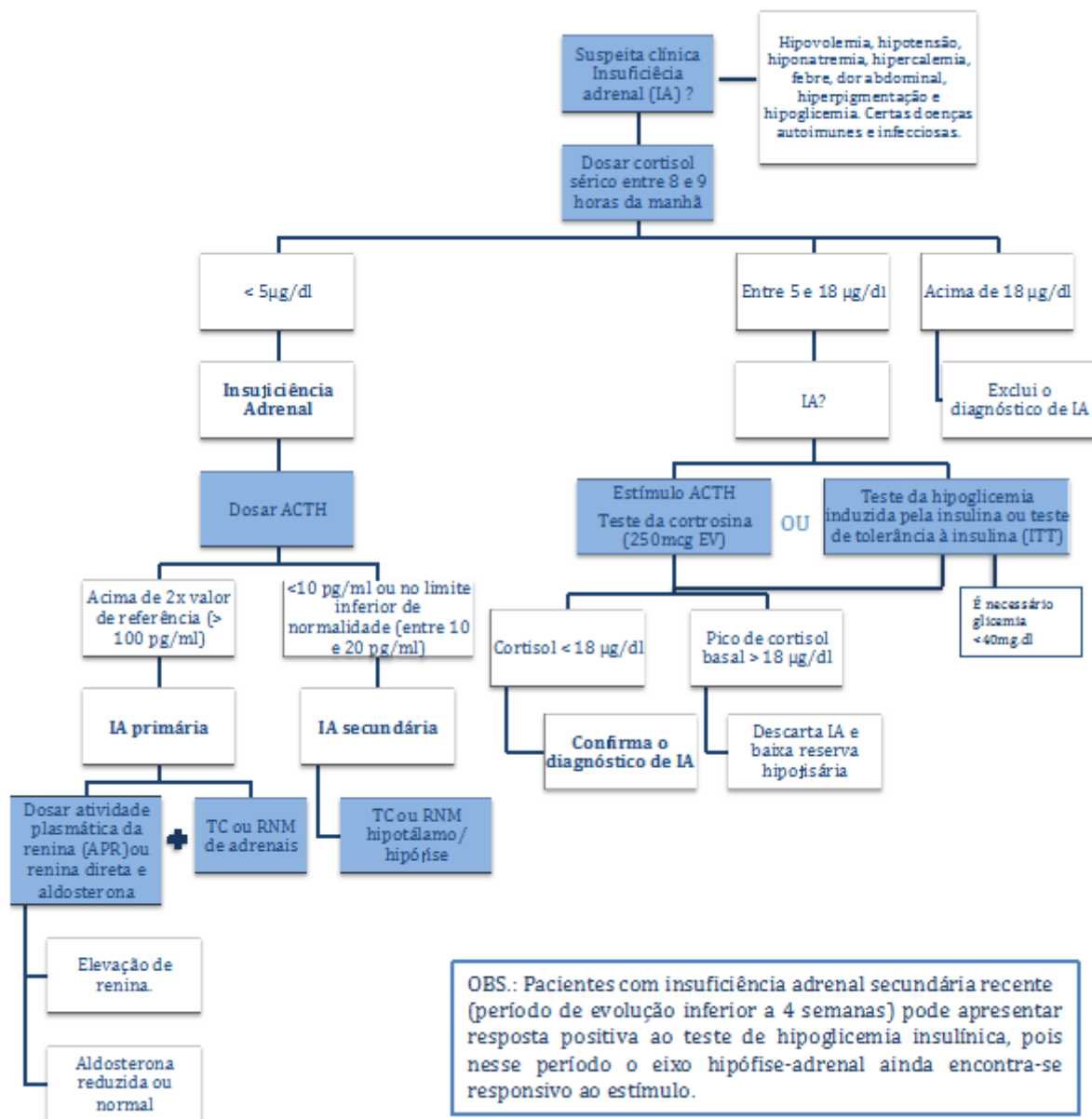


Figura 1. Fluxograma diagnóstico da insuficiência adrenal.

CETOACIDOSE DIABÉTICA

DIABETIC KETOACIDOSIS

Manoella Macedo e Silva¹. Orientadora: Rosângela Roginski Rea².

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Professora Adjunta do Departamento de Endocrinologia e Metabologia da UFPR e Médica Coordenadora da Unidade de Diabetes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR (SEMPR)

Contato do Autor / Mail to:

Manoella Macedo e Silva - manoellamacedo@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação grave, ameaçadora à vida, que pode ocorrer durante a evolução ou na apresentação do diabetes mellitus (DM).^{1,2} Era relacionada exclusivamente ao diabetes mellitus tipo 1 (DM1).^{2,3} Porém, diversos casos foram também relatados em diabetes mellitus tipo 2 (DM2), principalmente em pacientes submetidos a condições de stress como infecções graves, traumas ou emergências cardiovasculares.¹⁻³ Eles representam pelo menos 1/3 da totalidade.²

A frequência dessa complicação aumentou em 30% durante a última década, com mais de 140000 admissões hospitalares ao ano nos Estados Unidos. Fatores de risco para maior chance de desenvolver CAD são: hemoglobina glicada elevada, longa duração de doença, adolescência e sexo feminino. Ocorre mais em adultos jovens, com idade entre 18 e 25 anos.² A CAD faz parte da história natural do DM1 e sua mortalidade girava em torno de 90% quando ainda não existia a insulinoterapia, a qual foi descoberta em 1921.^{2,3} Com seu surgimento, a mortalidade foi reduzindo para 60% em 1923, 25% em 1930 e 7%-10% em 1970.² Atualmente, a mortalidade pode chegar a menos que 2% (em centros de excelência).^{2,3}

Em 25% dos pacientes com DM1 é a forma de apresentação do quadro por ocasião do diagnóstico³ (15%-20% dos adultos e 30%-40% das crianças).² No estudo Brazilian Type 1 Diabetes Study Group, a CAD ocorreu na abertura do quadro de DM1 em 42,3%, dentre 3591 pacientes. É a causa mais comum de morte entre crianças e adolescentes com DM1 (50%).^{2,3} Internamentos recorrentes devido a CAD aumentam a mortalidade da mesma a longo prazo após a alta. Uma revisão do Reino Unido mostrou que a mortalidade após um episódio de CAD isolado era de 5,2%, enquanto era de 23,4% após episódios recorrentes. O custo relacionado ao tratamento foi estimado em 2,4 bilhões de dólares ao ano.²

FATORES PRECIPITANTES

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), o principal fator engloba os processos infecciosos, principalmente das vias aéreas superiores, pneumonias e do trato urinário.³ Porém, conforme demonstrado no Tratado de Endocrinologia (Williams), o principal fator precipitante é a má aderência à insulina.¹

Outros fatores a se considerar: acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), eventos tromboembólicos, gestação, liberação alcoólica, pancreatite aguda, trauma, uso de corticoide e de cocaína, a qual pode ser causa de CAD recorrente em jovens.¹⁻³ Desordens psiquiátricas, como depressão e distúrbios alimentares são encontrados em até 20% dos episódios recorrentes.²

Uma causa que vem se destacando atualmente, é o uso de insulina ultrarrápida em bomba de infusão contínua subcutânea (SC), visto que, quando acontece oclusão total ou parcial do cateter, há parada súbita ou redução aguda de liberação de insulina para o organismo.^{2,3} Medicamentos podem também estar relacionados à descompensação metabólica, tais como: glicocorticoides, betabloqueadores, tiazídicos, alguns quimioterápicos, antipsicóticos como olanzapina e risperidona, além do inibidor do cotransportador do sódio/glicose 2 (SGLT2).²

FISIOPATOLOGIA

A base fisiopatológica da CAD é a diminuição da insulina circulante, associada à liberação excessiva dos hormônios contrarregulares (glucagon, cortisol, GH e catecolaminas), levando à maior produção de glicose, por aumento da gliconeogênese e da glicogenólise, além da redução da utilização periférica, resultando em hiperglicemia e hiperosmolalidade extracelular.^{2,3}

Como consequência, o organismo ativa o processo de lipólise, liberando ácidos graxos livres do tecido adiposo, os quais serão oxidados no fígado e darão origem aos corpos cetônicos, como o ácido beta-hidroxibutírico, acetoacético e acetona

(corpo cetônico neutro).¹ O resultado disso é a cetonemia e acidose metabólica.^{2,3} O paciente também apresenta diurese osmótica, que leva à desidratação e perda de eletrólitos.³

Foi demonstrado que esses pacientes apresentam estado inflamatório com aumento de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral, interleucina 6 e 1 beta e proteína C reativa, o que resulta em maior dificuldade à secreção de insulina.²

Uma apresentação incomum de CAD foi descrita com o uso de novos hipoglicemiantes orais, inibidores do SGLT2, que agem inibindo a reabsorção tubular renal de glicose, portanto, diminuindo a glicemia devido ao aumento da glicosúria. A CAD relacionada a essa droga, portanto, é chamada de euglicêmica, por não apresentar níveis elevados de glicemia, como a CAD clássica. O mecanismo que leva a desenvolver essa complicação está relacionado às menores doses necessárias de insulina para manter um bom nível glicêmico e, por isso, ocorre aumento do glucagon, da lipólise e, conseqüentemente, da cetogênese. A incidência dessa complicação no DM2 é baixa (em torno de 0,07%). Entretanto, a incidência maior acontece nas pessoas com DM1, devido a prescrições nesta população para a qual a medicação ainda não está liberada - acima de 10%, com 5% necessitando de internamento.^{2,3}

DIAGNÓSTICO

O quadro clínico apresenta evolução lenta e progressiva dos sinais e sintomas do diabetes descompensado, como poliúria, polidipsia, perda de peso, náuseas, vômitos, sonolência, torpor e coma.^{2,3} O exame físico apresenta hiperpneia, a depender do grau de acidose, e respiração de Kussmaul nos casos mais graves.^{1,3} Sinais de desidratação também são observados (pele seca e fria, mucosas secas, taquicardia, choque hipovolêmico).^{2,3} Dor abdominal pode estar presente em até 51% dos casos, e ocorre devido à desidratação, com conseqüente dificuldade de deslizamento dos folhetos do peritônio.³

A tríade diagnóstica é: 1) hiperglicemia; 2) cetonemia; 3) acidose metabólica.² Os exames que devem ser solicitados para avaliação desses pacientes são: glicemia, ureia e creatinina, eletrólitos, hemograma, gasometria, cetonemia e cetonúria e eletrocardiograma (ECG). Se necessário, podem ser solicitados, também, radiografia de tórax e culturas de sangue e urina.³ É importante o cálculo do ânion gap (sódio menos a soma de cloro e bicarbonato), com valor normal entre 8 e 10 mEq/l (ou \leq a 14 mEq/l, dependendo da referência). A maioria dos pacientes apresenta-se com ânion gap maior que 20mEq/l, e alguns com valores acima de 40mEq/l.¹

O teste para detectar cetonas no sangue e na urina é realizado por reação do nitroprussiato, a qual detecta acetoacetato melhor do que acetona, e não é capaz de detectar aumento do ácido beta-hidroxibutírico.^{1,2} Por este motivo, o teste é muito sensível, porém, pode subestimar a gravidade da cetoacidose,² visto que em casos graves, a cetona predominante é o ácido beta-hidroxibutírico, e, nesses casos, é possível ter um teste de nitroprussiato sérico negativo apesar da cetose grave.¹

Os critérios diagnósticos, de acordo com as Diretrizes da SBD, incluem: glicemia \geq a 250mg/dl, pH menor que 7,3 ou bicarbonato sérico menor que 15 e presença de cetonemia e cetonúria.³ Porém, pacientes podem apresentar este diagnóstico mesmo com glicemias menores, principalmente gestantes com DM, pacientes com diminuição da gliconeogênese devido ao abuso de álcool, pacientes em uso de inibidores do SGLT2, e pacientes que diminuem a dose de insulina em condições clínicas que levam à redução da ingesta alimentar.^{2,3} Dhatriya e Umpierrez sugerem a necessidade de revisão acerca desse critério diagnóstico, a fim de reduzir o valor de corte para 200mg/dl, de acordo com o que se observa na prática clínica.³ Importante lembrar que, apesar de euglicêmicos, esses pacientes também necessitam de insulino-terapia, para efetivar o clearance dos cetoácidos.¹

A CAD pode ser classificada como leve (pH entre 7,25 e 7,30), moderada (pH entre 7 e 7,24) e grave (pH menor que 7).³ Leucocitose é observada em 55% dos casos e deve ser avaliada se representa apenas uma intensa atividade adrenocortical ou uma infecção subjacente - valores acima de 25000 células por mm³ sugerem infecção.^{2,3} O paciente apresenta-se hiponatrêmico em 77% dos casos devido à transferência osmótica de líquidos do intracelular para o extracelular, vômitos e perda renal associada aos corpos cetônicos. O potássio pode estar aumentado em 37% dos casos, normal em 58% ou baixo em 5%. Essas alterações são decorrentes da troca do intracelular para o extracelular devido à deficiência de insulina e, também, pela acidemia. O fósforo pode estar normal (54%) ou alto (38%) e tende à redução com a terapia insulínica. A piora da função renal é decorrente da insuficiência renal aguda pré-renal. Exames alterados menos frequentemente são aumento de triglicerídeos e amilase, sendo que, na presença de dor abdominal, deve ser feito o diferencial com pancreatite aguda.³

Tabela 1. Classificação da Cetoacidose Diabética

CAD	Leve	Moderada	Grave
Glicemia (mg/dl)	>250	>250	>250
pH arterial	7,25-7,30	7-<7,25	<7
Bicarbonato (mEq/L)	15-18	10-<15	<10
Ânion gap	>10	>12	>12
Status mental	alerta	Alerta/sonolento	Esturpor/coma

Outros diagnósticos diferenciais incluem: cetose de jejum (aumento fisiológico da lipólise e da produção de cetoácidos, levando a grande quantidade de cetose na urina, porém não no sangue - pH normal, além da glicemia normal), cetoacidose alcoólica (acidose leve a moderada com normo ou hipoglicemia), acidose láctica (piora da perfusão periférica com aumento do metabolismo não oxidativo da glicose em ácido láctico, resultando em acidose com glicemia e cetoácidos normais, mas com o lactato aumentado), doença renal crônica (normoglicemia) e intoxicação (salicilato, metanol, etilenoglicol - acidose com ânion gap aumentado; álcool isopropílico - sem acidose metabólica, porém, com metabolização para acetona, que pode positivar o teste de reação com nitroprussiato).¹

TRATAMENTO

Casos leves a moderados podem ser tratados no ambiente de emergência. Casos graves, ou que possuem como precipitante doenças críticas (como IAM, sangramento gastrointestinal e sepse) necessitam de Unidade de Terapia Intensiva (UTI).² As metas do tratamento são: correção da desidratação e dos distúrbios eletrolíticos/acidobásicos, redução da hiperglicemia e osmolalidade e identificação e tratamento do fator precipitante.^{2,3}

Num primeiro momento, procede-se à correção da volemia do paciente, visto que a hipovolemia contribui para a acidose (aumento do ácido láctico devido à hipoperfusão e redução de clearance renal dos ácidos orgânicos e inorgânicos) e para a manutenção da hiperglicemia (redução do clearance de glicose). A perfusão tecidual diminuída também é responsável por parte da resistência à insulina por reduzir a entrega da mesma e por estimular secreção de catecolaminas e glicocorticoides. Para saber qual é o déficit de água em litros, pode ser utilizada uma fórmula, considerando a concentração correta de sódio, que é calculada da seguinte maneira: $[\text{sódio mensurado} + 0,016 \times (\text{glicose} - 100)]$. Portanto, déficit de água = $0,6 \times \text{peso (kg)} \times [(\text{sódio}/140) - 1]$.¹ Simplificando, pode-se calcular o sódio desta forma: adicionar 1,6mg/dl ao sódio medido para cada 100mg/dl de glicose acima de 100mg/dl.² A hidratação pode ser feita de 15 a 20ml/kg de cloreto de sódio (NaCl) 0,9% na primeira hora. Após essa abordagem inicial, a escolha do fluido a ser repostado dependerá do resultado dos eletrólitos e da diurese. Caso o paciente esteja com o sódio maior que 150mEq/l, a reposição deverá ser feita com solução salina hipotônica (0,45%), numa quantidade entre 10 a 14ml/kg/h.³ Um estudo comparou o uso do cloreto de sódio com o ringer lactato e não foi observado diferença no tempo de resolução da CAD, mas o tempo para corrigir a glicemia foi maior no grupo do ringer.²

A reposição de potássio deve ser feita para manter o valor sérico entre 4 e 5mEq/l, usando cloreto de potássio (KCl) 19,1%, visto que o tratamento diminui seus níveis séricos. Iniciar quando potássio estiver abaixo de 5,2mEq/l.² Após iniciar reposição, deve-se monitorar os níveis séricos a cada 2 horas inicialmente e o ECG.¹ Foi averiguado que, apesar de ser mais fácil e rápido, o valor do potássio na gasometria não deve substituir a dosagem plasmática.³

A terapia com insulina será a responsável por reduzir a glicemia e corrigir a acidose metabólica. Deve ser iniciada apenas em caso de o potássio estar maior que 3,3mEq/l, devido ao risco de arritmias associadas à hipocalemia.^{2,3} Em casos graves, deve ser feita insulina regular por via endovenosa (EV) contínua, com infusão de 0,1U/kg/h. Casos leves a moderados permitem outras formas de administração, como regular intramuscular a cada hora ou ultrarrápidas SC.³ O uso de insulinas análogas SC foi demonstrado ser seguro e custo efetivo. Usando uma dose inicial de 0,3U/kg de lispro, seguida de 0,1U/kg a cada hora, estudo demonstrou o mesmo tempo de duração de resolução da CAD comparado ao uso de insulina regular EV, porém, com 39% de redução nos custos.⁴

Foi realizado, também, um estudo para comparar o uso de insulina regular e outro tipo de insulina EV. Enquanto um grupo recebeu insulina regular durante a infusão contínua e NPH após a transição para insulina SC, o outro grupo recebeu glulisina durante a infusão e glargina após a transição. Ambos usaram a mesma dose de insulina e, como resultado, não houve diferença em relação à duração de tratamento, quantidade de insulina administrada ou controle glicêmico após a transição. Entretanto, pacientes que receberam insulina regular e NPH tiveram maior incidência de hipoglicemia.⁴

Diversos estudos compararam a quantidade de insulina administrada, e o resultado mostra que não há benefício em fazer altas doses de insulina. Foi demonstrado que hidratação, somada à correção de distúrbios eletrolíticos e baixas doses de insulina, a fim de reduzir a glicemia em menos de 50mg/dl/h, compõem excelentes resultados, com menos prejuízos decorrentes da hipoglicemia e hipocalemia. Um aspecto importante da correção gradual da glicemia é a prevenção da complicação do edema cerebral.³

O bôlus EV de insulina regular feito no início do tratamento não é recomendado para crianças devido ao risco aumentado de edema cerebral.³ Entretanto, foi demonstrado que 10U de insulina em bôlus (ou 0,1U/kg)² significativamente melhoram a resposta glicêmica da primeira hora de terapia, pelo fato de ocorrer saturação dos receptores de insulina antes da terapia de infusão contínua, diminuindo o tempo para se atingir níveis estáveis da mesma.¹

Ao atingir glicemia entre 200 e 250mg/dl, deve ser iniciado soro glicosado 5%, a fim de manter administração de insulina regular em bomba de infusão contínua (ou então, SC a cada 4 horas), até resolução do quadro da cetonemia, evitando a hipoglicemia.^{2,3} Nesse momento, a infusão pode ser reduzida pela metade (0,05U/kg/h).² Geralmente, são necessárias mais 12 a 24 horas para concluir o clearance dos cetoadácidos após ser atingido o controle glicêmico.¹ Se houver parada súbita da infusão de insulina, o organismo reage com hiperglicemia rebote, cetogênese e recorrência da acidose.²

No momento que o paciente atingir controle clínico e laboratorial, e tiver condições de alimentar-se, inicia-se insulino terapia no esquema basal-bôlus (insulina de ação lenta ou intermediária - basal - associada a bôlus de insulina rápida ou ultrarrápida antes das refeições).³ No contexto de um paciente virgem de tratamento com insulina, deve-se iniciar uma dose total diária de 0,5 a 0,6U/kg. A NPH deve ser iniciada pelo menos 2 horas antes de descontinuar a infusão EV, enquanto que as análogas (glargina, detemir, degludec) devem ser iniciadas 3 a 4 horas antes.²

O uso de bicarbonato de rotina não mostrou benefício para melhora da acidose nem na mortalidade.¹⁻³ Apenas é recomendado para adultos com pH menor que 6,9.^{2,3} Também pode estar indicado em pacientes com hipercalemia com achados no ECG.¹ Hipofosfatemia leve é comum e geralmente assintomática. Sendo assim, não é realizada reposição de fosfato rotineiramente, visto que aumenta o risco de hipocalcemia e não há comprovação de melhora do prognóstico. É indicado, porém, em casos de hipofosfatemia grave ou em paciente com anemia, insuficiência cardíaca congestiva ou em condições clínicas associadas à hipóxia.³

Os critérios de resolução incluem: glicemia \leq a 200mg/dl, pH \geq a 7,3 e bicarbonato \geq a 15mEq/l.³ O objetivo do tratamento é atingir estabilidade hemodinâmica e correção total da CAD em 12 a 36 horas.¹ Segundo Umpierrez, o tempo médio de resolução varia entre 10 a 18 horas.²

COMPLICAÇÕES

As complicações decorrentes do tratamento da CAD incluem a hipoglicemia (a mais comum – 5%-25% dos pacientes²), hipocalemia (tanto por administração inadequada de insulina como de bicarbonato de sódio), hiperglicemia

secundária à interrupção da infusão contínua - sem cobertura com insulina SC -, edema agudo de pulmão e hipercloremia decorrente da infusão excessiva de volume.³

Edema cerebral é raro em adultos, mas se ocorrer, pode levar à herniação cerebral e parada cardiorrespiratória. Necessário, então, ser imediatamente tratado com manitol a 20%.³ Não foram provados os benefícios em usar corticoide e diurético.²

Outras complicações não frequentes, e que, quando presentes, estão relacionadas à desidratação, são: insuficiência renal aguda, rabdomiólise e fenômenos tromboembólicos.³

CONCLUSÃO

Para melhor desfecho em relação à morbimortalidade, é fundamental o diagnóstico correto e o tratamento rápido dessa condição. Muitos episódios de CAD podem ser prevenidos com a educação do paciente e seus familiares a respeito da importância do tratamento adequado e do automonitoramento, levando a um bom controle metabólico da doença de base. Para isso, uma boa estratégia é a abordagem multidisciplinar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams. Tratado de Endocrinologia. 13ª edição. Elsevier, 2017, 1473-1477.
2. Umpierrez G. E. Management of Hyperglycemic Crises – Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic / Hyperosmolar State. Med Clin N Am 101, 587-606, 2017.
3. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017-2018.
4. UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-inadulttreatment?search=cetoacidose%20diab%C3%A9tica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 27 jul. 2018.

FLUXOGRAMA

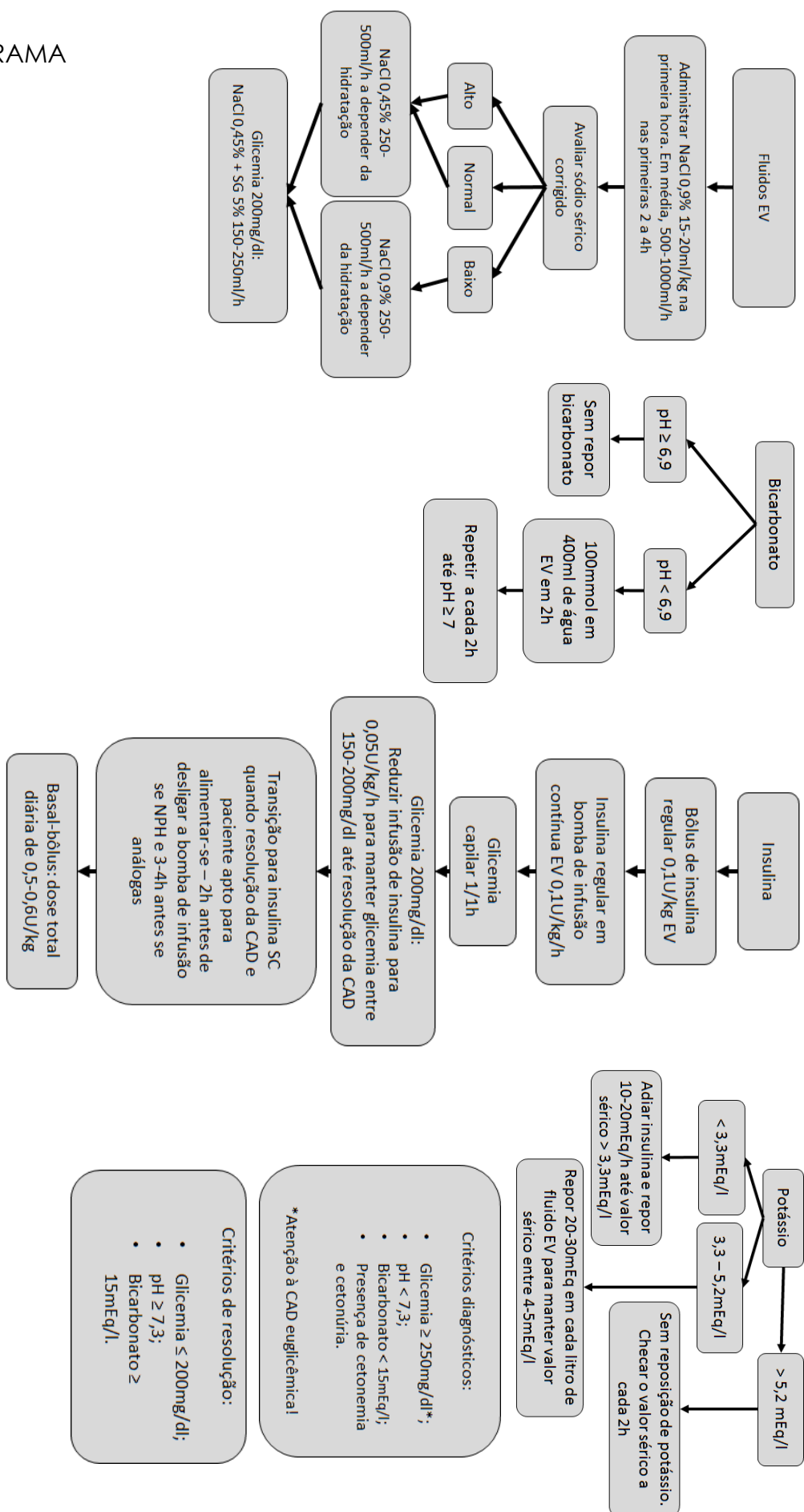


Figura 1. Fluxograma de manejo da cetoacidose diabética.

HANSENÍASE LEPROSY

Monique Fabiën Greidanus¹. Orientador: Paola Cristina Vieira da Rosa Passos²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Médica Preceptora da Residência de Dermatologia do Hospital de Clínicas da UFPR

Contato do Autor / Mail to:
Monique Fabiën Greidanus - mogreidanus@gmail.com

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica, infectocontagiosa, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*. É considerada um problema de saúde pública, visto sua magnitude e seu alto impacto na capacidade funcional.¹ Tem alta prevalência no Brasil, levando a várias morbidades.

Em 2016, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 143 países reportaram 214.783 casos novos de hanseníase, o que representa uma taxa de detecção de 2,9 casos por 100 mil habitantes. Neste mesmo ano, no Brasil foram notificados 25.218 casos novos, cuja taxa de detecção foi de 12,2/100 mil habitantes. O Brasil é classificado como de alta carga para a doença e ocupa a segunda posição com o maior número de casos novos registrados no mundo.^{2,3} Dessa forma, visto que esta doença possui diversas formas de apresentação e à sua baixa suspeição pela comunidade médica, faz-se necessário aumentar o questionamento diante de lesões suspeitas e principalmente se houver histórico epidemiológico positivo.

A maioria dos indivíduos, estima-se que 95%, expostos ao *M. leprae* são naturalmente resistentes à infecção. Entretanto, nos 5% susceptíveis, a doença pode se manifestar de diferentes formas, variando conforme sexo, idade e susceptibilidade genética, ou às condições socioeconômicas e geográficas.⁴

Em estudo que analisou os casos de Hanseníase de 2012 a 2016 no Brasil, a taxa de detecção foi maior entre os homens em relação às mulheres, além de o sexo masculino apresentar também um maior número de casos multibacilares e maior número de pacientes com grau 2 de incapacidade física (definida como deficiências visíveis causadas pela hanseníase) o que pode estar relacionado ao menor cuidado à saúde deste grupo e maior exposição ao bacilo, retardando o diagnóstico e aumentando o risco para morbidades físicas geradas pela doença.^{1,5}

O bacilo infecta os nervos periféricos e a pele, sendo fagocitado pelas células de Schwann e pelos macrófagos, levando principalmente a manifestações dermatoneurológicas. Se não tratada a doença quase sempre progride e torna-se transmissível.⁶

A transmissibilidade da hanseníase pode ser avaliada pelos coeficientes de detecção da doença, sendo um importante indicador de fontes ativas da doença na população, o que mede a sua presença e a força de transmissão recente da endemia. No período entre 2001 a 2016 a média da taxa de detecção de hanseníase em menores de 15 anos no Brasil foi de 5,77 por 100 mil habitantes, considerada muito alta. Já em 2016, a taxa de detecção foi de 2,71 por 100 mil habitantes, classificada como alta.⁷

Com relação à classificação operacional da hanseníase no Brasil no período de 2012 a 2016 a proporção dos casos novos de hanseníase multibacilar e paucibacilar foi respectivamente 67% e 33%.¹

Visto isso, é importante frisar que o alto nível de suspeição possa impactar na evolução da doença e na transmissibilidade, reduzindo dessa forma a taxa de incidência.

QUADRO CLÍNICO E FATORES DE RISCO

A transmissão da Hanseníase se dá por meio de contato próximo e prolongado de uma pessoa com maior probabilidade de adoecer com um doente com hanseníase multibacilar que não esteja sendo tratado, sendo a via respiratória a principal via de transmissão. A maior parte da população é imune ao *M. leprae* e portanto não adoecerá. Sabe-se da influência genética na susceptibilidade ao *M. leprae* e também de genes relacionados a resistência ao *M. leprae* como o NLRP1 (gene da proteína 1 do macrófago associado à resistência natural).^{6,8}

A classificação do paciente vai depender do quadro clínico que o mesmo apresenta no momento do diagnóstico. De forma geral, os sinais e sintomas variam desde: manchas hipocrômicas, acastanhadas ou avermelhadas, com alterações de sensibilidade, parestesias, câimbras, nódulos, queda de pelos, pele infiltrada, redução de suor em áreas localizadas, edema de mãos e pés, acrocianose, febre, dor e espessamento de nervos.⁶

A OMS classifica os pacientes em paucibacilares (até 5 lesões de pele) e multibacilares (mais de 5 lesões de pele ou baciloscopia positiva). Porém, nem sempre os pacientes se enquadram perfeitamente nessa divisão, dessa forma, o guia do Ministério da Saúde tem como base a classificação de Madri, que subdivide os pacientes em: paucibacilares (forma

indeterminada e tuberculóide) e multibacilares (formas dimorfa e virchowiana), cujos aspectos estão detalhados conforme a tabela 1⁶.

Tabela 1. Classificação da Hanseníase

	Indeterminada	Tuberculóide	Dimorfa	Virchowiana
1. Idade	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente menores de 10 anos que convivem com um multibacilar 	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças 	<ul style="list-style-type: none"> • Variável • Forma mais comum 	<ul style="list-style-type: none"> • Variável
2. Aspecto	<ul style="list-style-type: none"> • Única mancha hipocrômica, sem alteração de relevo, bordos indefinidos, pele xerótica, com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa (tátil preservada) 	<ul style="list-style-type: none"> • Placa anestésica ou placa com bordas elevadas, bem delimitadas e centro claro • Único nervo espessado com perda total de sensibilidade no seu território de inervação 	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplas manchas de pele avermelhadas ou hipocrômicas, com bordas elevadas, mal delimitadas na periferia • Múltiplas lesões bem delimitadas semelhantes a lesão tuberculóide, porém a borda externa é esmaecida. • Perda parcial a total da sensibilidade • Alteração assimétrica de nervos periféricos 	<ul style="list-style-type: none"> • Forma mais contagiosa • Pele avermelhada, seca, infiltrada, poros dilatados em casca de laranja, poupando couro cabeludo, axilas e meio da coluna lombar (áreas quentes) • Hansenomas • Madarose e perda de cílios • Face sem rugas • Nariz congesto, pés e mãos edemaciados, xerose cutânea e xeroftalmia • suor reduzido, porém aumentado nas áreas poupadas pela doença (couro cabeludo e axilas) • Câibras, parestesias, artralgias, exames reumatológicos e VDRL positivos • Orquite • Idosos: azospermia, ginecomastia • Nervos periféricos e seus ramos superficiais simetricamente espessados
3. Biópsia	<ul style="list-style-type: none"> • Não confirma diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • Não confirma diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode confirmar diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • Confirma diagnóstico
4. Baciloscopia	<ul style="list-style-type: none"> • Negativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Negativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Positiva na borda infiltrada (exceto se houver acometimento de nervo apenas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Positiva nos lóbulos das orelhas e cotovelos também

Para melhor entendimento do quadro clínico e classificação, alguns aspectos imunológicos são importantes: o bacilo *M. leprae* tem alto poder infectante e baixo poder patogênico. Depois da sua entrada no organismo, não ocorrendo a sua destruição, este irá se localizar na célula de Schwann e na pele. Nas formas mais graves da doença pode atingir outros tecidos como os linfonodos, olhos, testículos e fígado.^{4,9}

Anticorpos são ineficazes para a eliminação dos bacilos. A defesa é efetuada pela resposta imunológica celular, a qual destrói o bacilo dentro do macrófago, por meio da fagocitose, citocinas (TNF-alfa, IFN-gama) e mediadores da oxidação.⁸

Nas lesões tuberculóides existe predomínio de células T auxiliares CD4+, e citocinas Th1, como IL-2 e IFN-gama, já nas lesões virchowianas o predomínio é de células T supressoras, CD8+ e citocinas Th2, como IL-4, IL-5 e IL-10. Na hanseníase tuberculóide, a resposta celular pode se tornar lesiva ao organismo pela ausência de fatores reguladores. Enquanto que na forma virchowiana, a produção dos antígenos PGL-1 e LAM pelo bacilo, dentro do macrófago, favorece o escape do mesmo à oxidação intramacrofágica, pois estes possuem função supressora da atividade do macrófago e favorecem a sua disseminação.¹⁰

Além do quadro mencionado, ainda existem sinais e sintomas dermatológicos e neurológicos agudos, as reações hansênicas tipo 1 (reversa) e tipo 2, episódios inflamatórios que se intercalam no curso da doença que é crônica.

Os quadros reacionais, podem ocorrer antes mesmo do diagnóstico da hanseníase, durante o tratamento ou após a alta do paciente. As reações geralmente ocorrem por: infecção, vacinação, gravidez, puerpério, medicamentos iodados, estresse físico e emocional. Por isso a importância de identificar as lesões e os fatores desencadeantes.⁹

A reação do tipo 1 costuma apresentar-se entre o 2º e o 6º mês de tratamento, caracteristicamente na hanseníase dimorfa. É considerada reação mediada pela imunidade celular e representa melhora (up-grading) ou piora (downgrading). Clinicamente se caracteriza por exacerbação das lesões pré-existentes, as quais evoluem com edema, eritema, aspecto brilhante e até mesmo ulceração. Os sintomas sistêmicos variam. Surgem lesões novas à distância. As neurites mostram-se frequentes, podendo ser a única manifestação clínica, levando a um quadro muitas vezes indolor, ou sem espessamento do nervo, apenas com comprometimento funcional do nervo. Os nervos mais comprometidos são os ulnares, medianos, fibular comum, tibial posterior, facial e grande auricular no segmento cefálico.^{4,9}

A reação do tipo 2 ocorre nas formas virchowianas e dimorfas, em geral, mais tardiamente, após seis meses de tratamento. Esta é desencadeada por imunocomplexos, porém a imunidade celular possui importância nas etapas iniciais do processo. Na pele, a lesão característica é o eritema nodoso (ENH) que se apresenta por meio de nódulos e pápulas eritematosos, dolorosos, localizados em qualquer região da pele. Pode haver ainda eritema nodoso necrotizante e o eritema polimorfo. A reação tipo 2 pode ser acompanhada de outros sinais e sintomas como neurite, orquite, epididimite, irite, iridociclite, artrite, linfadenite, proteinúria, dano hepático e febre. As reações do tipo 2 repetem-se e evoluem indefinidamente em surtos.⁹

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hanseníase deve ser baseado na história de evolução das lesões, epidemiologia e no exame físico (nervos periféricos espessados e/ou lesões de pele ou áreas de pele com alterações de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil, alterações autonômicas circunscritas quanto à reflexia à histamina e/ou à sudorese).⁶

Um caso clínico de hanseníase é caracterizado por um paciente com uma ou mais das seguintes características: lesão de pele com alteração de sensibilidade, acometimento neural com espessamento de nervo ou baciloscopia positiva.^{10,12}

Em algumas situações, os exames subsidiários (baciloscopia e biópsia de pele) podem ser necessários para auxiliar o diagnóstico, porém sempre devemos considerar as limitações desses exames, valorizando essencialmente os achados clínicos encontrados.⁶

No exame físico, deve-se avaliar o acometimento neural baseado na ectoscopia, ao observar a simetria dos movimentos palpebrais e de sobrancelhas (nervo facial), palpação para avaliar espessamento dos nervos do pescoço (auricular), do punho (ramo dorsal dos nervos radial e ulnar), e dos pés (fibular superficial e sural). Palpação do nervo ulnar nos cotovelos, fibular comum no joelho e tibial do tornozelo. Questionar o paciente se este possui dor ou sensação de choque ou formigamento. Além disso, é necessário confirmar a anormalidade com o teste da sensibilidade no território innervado e força muscular.⁶

Deve-se iniciar o exame físico pela face, tronco e membros superiores e é indispensável o exame das nádegas e membros inferiores, palmas e plantas (buscar ativamente por calosidades, atrofia muscular e úlceras).⁶

Visto que o acometimento inicial da hanseníase se dá por meio das fibras mais finas (responsáveis pelo calor e dor), necessita-se avaliá-las através de dois tubos de ensaio de vidro de 5ml, água quente e água fria, agulha de insulina estéril. Deve-se explicar o que será feito ao paciente, e então, com o paciente de olhos fechados realizar o teste de sensibilidade térmica nas áreas suspeitas, território dos nervos e comparar o exame com uma área de controle (a área de pele normal contralateral ou adjacente). Em caso de haver diferença na percepção da temperatura nas lesões circundada por áreas periféricas normoestésicas é sinal de alteração da sensibilidade térmica. Confirma-se, então, o diagnóstico, apenas com alteração definida de uma das sensibilidades.⁶

Para avaliação da sensibilidade dolorosa utiliza-se a agulha de insulina. Encosta-se a ponta nas lesões de pele com uma leve pressão. Alternando-se área interna e externa à lesão. A anestesia ou hipoestesia dentro da área de lesão confirma o diagnóstico.⁶

Embora seja a última sensibilidade perdida, o acometimento tátil é verificado por meio de diferenças de sensibilidade com algodão, fio dental ou o monofilamento verde (0.05g). O estesiômetro avalia a sensibilidade protetora das mãos e pés e é de grande valia na avaliação do grau de incapacidade física.⁶

Exames subsidiários como baciloscopia, biópsia de pele, teste da histamina exógena e endógena geralmente não são necessários para confirmar, mas auxiliam no diagnóstico. O diagnóstico e início do tratamento da hanseníase deve ser baseado, essencialmente, no quadro clínico e história epidemiológica.⁶

TRATAMENTO

Deve-se iniciar o tratamento já na primeira consulta, após o diagnóstico, se não houver contraindicações formais (alergia à sulfá ou à rifampicina).⁶

A forma paucibacilar deve ser tratada da seguinte forma: 1 dose mensal supervisionada de 600 mg de Rifampicina e 100 mg de Dapsona ao dia (em casa). O tempo de tratamento é de 6 meses (6 cartelas) em até no máximo 9 meses. Em caso de necessidade de suspensão da Dapsona (dentro as drogas do tratamento é a que mais gera preocupação, pois está relacionada a reações alérgicas, agranulocitose, hemólise, metemoglobinemia), esta deve ser substituída pela Clofazimina 50 mg ao dia e 1 dose mensal de 300 mg supervisionada.

Já o paciente classificado como multibacilar, deve receber 1 dose mensal supervisionada de 600 mg de Rifampicina, 100 mg de Dapsona e 300 mg de Clofazimina. Além disso o paciente tomará 100 mg de Dapsona ao dia e 50 mg de Clofazimina ao dia. O tempo de tratamento é de 12 meses (12 cartelas) em até no máximo 18 meses. Em caso de necessidade de se suspender a Dapsona esta será trocada pela Ofloxacina 400 mg (na dose supervisionada e diariamente) ou pela Minociclina 100mg (na dose supervisionada e diariamente).⁶

Importante salientar ainda que durante o período de tratamento, muitos pacientes podem evoluir com reações hansênicas, cujo tratamento é de extrema importância. (6) As reações hansênicas são definidas como manifestações clínicas resultantes de alterações no balanço imunológico entre o hospedeiro e o agente infectante.¹⁰

No tratamento das lesões hansênicas tipo 1 devido a presença marcante de lesão neural, ou quando a reação é ulcerada, prescreve-se prednisona 1 mg/kg/dia via oral. Já para o quadro de dor referida nos nervos, que faz parte do quadro clínico da reação hansênica tipo 1 e 2, associa-se antidepressivo tricíclico em dose baixa associado a clorpromazina 5 gotas (5 mg) duas vezes ao dia, por exemplo. Não se deve tratar “dor nos nervos” com prednisona nem com talidomida. Em todos os retornos, deve ser feita nova avaliação sensitivo-motora com os monofilamentos. Se houver melhora da função dos nervos, ou estabilização, iniciar desmame gradual da dose da prednisona (10 mg por mês), até a menor dose possível.⁶

Deve-se atentar para os efeitos colaterais do uso de corticoides por longos períodos, o que pode gerar maiores morbidades ao paciente, como o risco de osteoporose além dos demais efeitos conhecidos da corticoterapia prolongada. É de suma importância avaliar se o paciente possui outras comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, osteoporose. Se necessário, fazer profilaxia para osteoporose com cálcio 1000 mg/dia associado a vitamina D 400-800 UI/dia e/ou bifosfonatos (alendronato 70 mg/semana). Além disso, deve-se realizar profilaxia para esrongiloidíase com albendazol 400mg/dia durante 3 a 5 dias consecutivos, ou ivermectina antes de iniciar o uso de corticoide.⁶

Já na reação hansênica tipo 2 a terapêutica consiste em: talidomida 100 a 400 mg/dia via oral de acordo com a gravidade do caso. Para mulheres em idade fértil ou em pacientes com contraindicações a talidomida, pode-se utilizar a pentoxifilina 400 mg três vezes ao dia, ou antiinflamatórios não hormonais. Associa-se prednisona 1 mg/kg/dia via oral (pela manhã) em casos de comprometimento dos nervos periféricos (bem definido após a palpação e avaliação da função neural), ou de outros órgãos que não a pele (olhos, articulações, testículos, etc), ou se ulcerações extensas (necrose da pele). Importante salientar que associação de talidomida e corticoterapia deve-se prescrever ácido acetilsalicílico 100 mg/dia como profilaxia de tromboembolismo.⁶

Uso prolongado da talidomida, também pode levar a efeitos colaterais como as neuropatias periféricas, devendo-se estar atento a esse efeito.⁶

Os surtos reacionais são, na maioria dos casos, autolimitados, durando em média 1 mês na reação tipo 2 (eritema nodoso hansênico), e 3 a 6 meses na reação tipo 1. Em casos de surtos subentrantes ou corticodependentes, faz-se necessário reavaliar a presença de focos infecciosos, problemas dentários, diabetes, ou contato do paciente reacional com doentes não tratados e sem diagnóstico, ou ainda insuficiência de tratamento (presença de infiltrações/hansenomas após cessada a reação). Sendo que o paciente que apresentar critérios de alta por cura e apresentar reações ou deficiências sensitivomotoras e/ou incapacidades deverá ser monitorado ambulatorialmente.⁶

Faz parte do atendimento ao paciente diagnosticado com hanseníase desde a sua primeira consulta e ao longo do tratamento (pelo menos a cada 3 meses), nos períodos de reações hansênicas e após a alta por cura a avaliação do grau de incapacidade física realizada por um profissional da terapia ocupacional ou fisioterapia. Esse irá classificar o paciente de acordo com um formulário de incapacidade física motora e sensitiva que segue um protocolo de intensidade a serem avaliados de acordo com Ministério da Saúde.¹²

Ainda não se deve esquecer de realizar busca ativa de contatos do paciente, afim de realizar avaliação médica anual por pelo menos 5 anos afim de diagnosticar casos novos.^{6,12} Os contatos, além de avaliação clínica, devem ser orientados quanto a vacinação para BCG. De forma geral pacientes que possuírem apenas uma cicatriz pela vacina devem completar 2 doses. Já os pacientes que não possuem a cicatriz, estes devem receber duas doses. Pacientes que já possuam duas cicatrizes não necessitam de vacinação.¹²

A alta por cura é estabelecida segundo critérios de regularidade ao tratamento: número de doses e tempo de tratamento, acompanhado de avaliação neurológica, grau de incapacidade física e orientação para os cuidados pós-alta.⁶

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Volume 49 N° 4 - 2018
2. World Health Organization. Weekly epidemiological record [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2018 Jan 17].22 p. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255149/1/WER9217.pdf>
3. Ministério da Saúde (BR). DATASUS. Informação em Saúde. Epidemiológica e morbidade. Hanseníase [Internet]. 2017 [citado 2017 jan 17]. Disponível em www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=31032752
4. Talhari S, Penna GO, Gonçalves H, Oliveira MLWDR. Hanseníase. 5. ed. São Paulo: Di Livros Editora; 2014. 217 p.
5. Nobre ML, Illarramendi X, Dupnik KM, Hacker MA, Nery JAC, Jerônimo SMB, et al. Multibacillary leprosy by population groups in Brazil: lessons from an observational study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Feb;11(2):e0005364.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. 68 p. : il
7. Schneider PB, Freitas BH. Tendência da hanseníase em menores de 15 anos no Brasil, 2001-2016. *ARTIGO • Cad. Saúde Pública* 34 (3) 12 Mar 2018
8. Goulart IMB, Penna GO e G Cunha. (2002). Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 35(4), 363-375
9. Araújo MG, Hanseníase no Brasil *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36(3):373-382, mai-jun, 2003.
10. Foss NT. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 74:113-119,1999
11. Brasil. Ministério da Saúde. Guia para o Controle da Hanseníase 2002, Brasília. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública : manual técnico-operacional [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 58 p. : il. Modo de acesso: World Wide Web: <www.saude.gov.br/svs>. ISBN 978-85-334-2348-0 .

FLUXOGRAMA

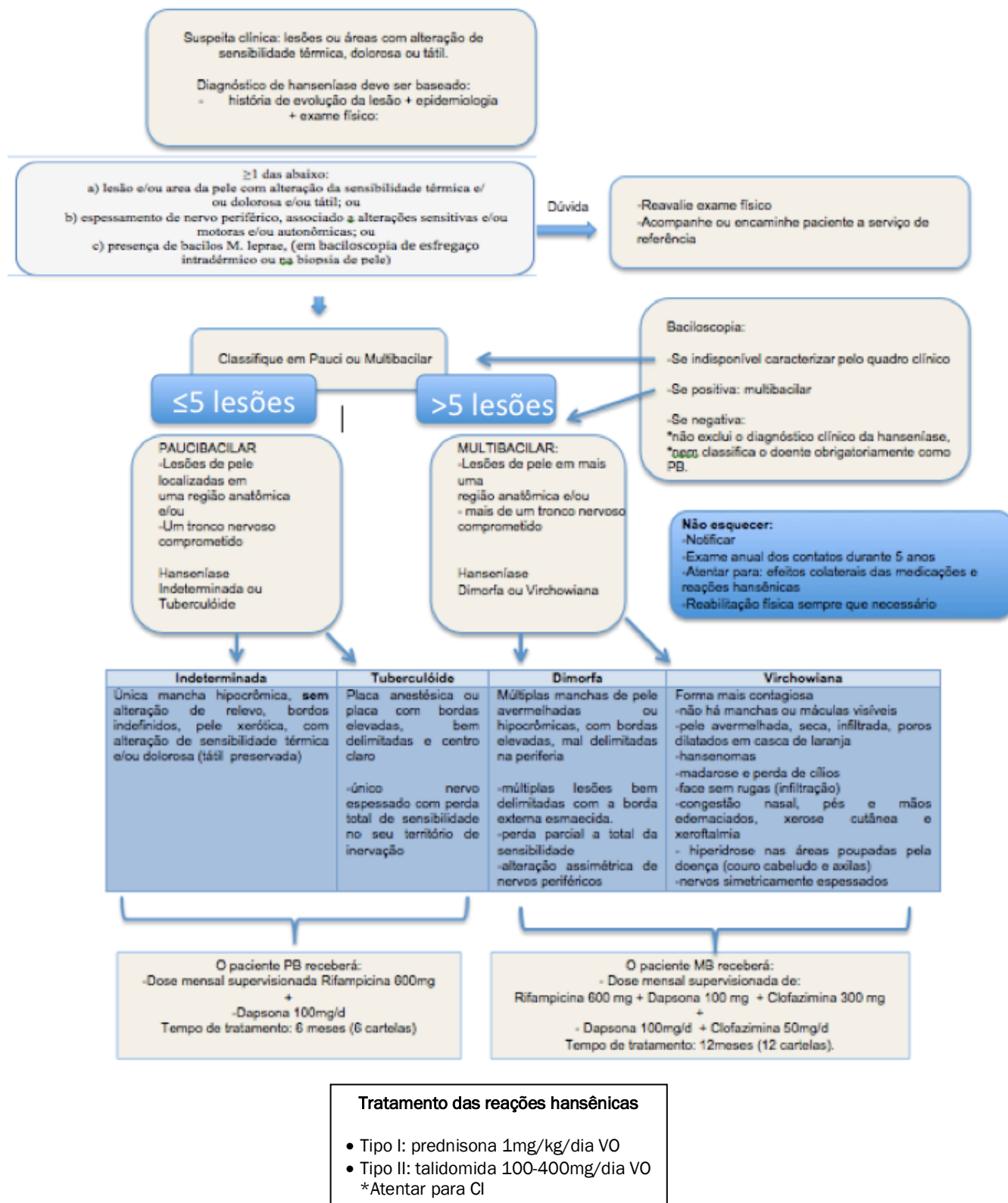


Figura 1. Fluxograma diagnóstico e terapêutico da Hanseníase.

MANEJO DA HIPERGLICEMIA HOSPITALAR NO PACIENTE NÃO CRÍTICO

INPATIENT MANAGEMENT OF HYPERGLYCEMIA IN NONCRITICALLY ILL PATIENT

Renata Horiuchi¹. Orientadora: Tatiana Munhoz da Rocha Lemos Costa²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Médica Endocrinologista e Preceptora do Ambulatório de Endocrinologia (SEMPR) do Hospital de Clínicas da UFPR

Contato do Autor / Mail to: Renata Horiuchi - renatahoriuchi@hotmail.com

INTRODUÇÃO

No ambiente hospitalar, a hiper e a hipoglicemia estão associadas a desfechos ruins e piores prognósticos. A hiperglicemia hospitalar é um achado comum, apresentando uma prevalência de 38 a 46% nos pacientes não críticos¹, podendo ser decorrente de 3 condições clínicas: diagnóstico prévio conhecido de Diabetes Mellitus (DM), diagnóstico prévio desconhecido de DM (correspondendo a um terço dos pacientes com hiperglicemia) ou hiperglicemia do estresse^{1,2,3}.

A hiperglicemia é um importante marcador de pior prognóstico, associada com maior tempo de internação, aumento dos custos hospitalares e da demanda de recursos humanos, maior morbimortalidade e maior risco de complicações. Configura como uma variável independente de mortalidade hospitalar, sendo que as complicações e taxas de mortalidade são piores nos pacientes sem diagnóstico prévio de DM². Estudos demonstram que a melhora do controle glicêmico reduz esses fatores, levando a um melhor desfecho clínico⁴. Devido a sua relevância, é importante que o manejo da hiperglicemia seja feito por uma equipe multidisciplinar, envolvendo equipe médica, nutricionistas, enfermagem e farmacêuticos⁵.

O objetivo desse trabalho é revisar os conceitos relacionados ao diagnóstico e tratamento da doença, de modo a estabelecer um protocolo eficaz para o manejo hospitalar dos pacientes não críticos com hiperglicemia, diabéticos ou não, internados no Hospital de Clínicas -UFPR.

DIAGNÓSTICO

Na admissão, deve-se realizar em todos os pacientes, pelo menos uma dosagem de glicemia⁶ e definir se o paciente tem uma história prévia ou não de DM, além do tipo de DM e o tratamento prévio utilizado. Hiperglicemia hospitalar é definida por valores de glicemia maiores ou iguais a 140 mg/dl^{3,5}.

Naqueles com diagnóstico prévio de DM ou com hiperglicemia detectada na admissão, indica-se a realização do exame de hemoglobina glicada (HbA1c), desde que não tenha sido realizado nos últimos 3 meses⁵. A medida de HbA1c acima de 6,5% sugere que o DM é prévio, porém desconhecido, distinguindo-se da hiperglicemia do estresse, além de avaliar o controle de pacientes com DM prévio conhecido e ajudar na estruturação do esquema de tratamento na alta^{6,7,8}.

A hiperglicemia do estresse é definida como um aumento transitório na glicemia durante a doença aguda, envolvendo uma fisiopatologia complexa, relacionada a liberação de hormônios de estresse ou contrarregulatórios (catecolaminas, cortisol e glucagon), mediadores inflamatórios, uso de medicações (como glicocorticoides e drogas vasoativas) e administração de dietas e soluções concentradas em glicose¹². Essas condições inibem a liberação e a ação da insulina, portanto, aumentando a gliconeogênese, a glicogenólise, inibindo a síntese de glicogênio e dificultando a captação de glicose mediada pela insulina, nos tecidos periféricos (induzindo a resistência insulínica), além de elevar os níveis circulantes de ácidos graxos livres através da estimulação da lipólise. De modo inverso, o aumento de glicose e ácidos graxos pode exacerbar a doença através da alteração de metabolismo tecidual, stress oxidativo, hipercoagulabilidade, supressão da imunidade e cicatrização⁹. Está relacionada a um aumento do risco de mortalidade em pacientes críticos e pode denotar um risco futuro de diabetes mellitus tipo 2².

HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia hospitalar é definida como uma glicemia ≤ 70 mg/dl, sendo uma hipoglicemia clinicamente significativa quando <54 mg/dl. Hipoglicemia grave é aquela que apresenta um comprometimento cognitivo grave independentemente do nível de glicemia⁵. É uma complicação comum do tratamento da hiperglicemia⁵, com uma incidência de 1-33% em setores não

críticos com o uso de insulina SC^{7,11}. Os fatores de risco mais importantes incluem idade avançada, insuficiência renal, mudanças na ingesta nutricional, episódios prévios de hipoglicemia, interrupção na monitorização da glicemia, insulino-terapia prévia e falha no ajuste da terapia quando a glicemia está tendendo para baixo ou a terapia com corticoide está sendo aumentada⁷. Está associada a um pior prognóstico e aumento da mortalidade, podendo ser um marcador de uma doença subjacente⁷, configurando como um fator preditor independente de risco de morte¹².

Um protocolo de manejo da hipoglicemia deve ser adotado, concomitante ao manejo da hiperglicemia, além de um plano individualizado para prevenir e tratar, com documentação dos episódios e revisão do esquema de tratamento a cada episódio. No caso de hipoglicemia em um paciente consciente, orientado e capaz de engolir, administra-se 15g de carboidrato de ação rápida VO e repete-se o dextro 15 minutos depois, podendo repetir a ação até 3 vezes. Caso a hipoglicemia persista após 3 ciclos, deve-se considerar a administração de 1 mg de glucagon IM (dose única) ou glicose 10% 150 ml EV em 15 minutos. No caso de paciente com rebaixamento de nível de consciência com VO comprometida, pode-se administrar glicose 10% 150 ml EV em 15 minutos ou 1 mg de glucagon IM. Após a recuperação, deve-se dar ao paciente um carboidrato de longa ação. É importante ressaltar que não se deve suspender a dose de insulina, mas deve-se revisar o esquema¹⁵.

MONITORIZAÇÃO

A monitorização da glicemia deve ser frequente, com a utilização de glicosímetros capilares validados para uso hospitalar. Para os pacientes que estão alimentando-se, deve ser realizada antes das refeições e antes de dormir, além de aferição 2 horas após as refeições. Para os que estão em jejum, dieta enteral ou parenteral, é aconselhado a monitorização a cada 4-6 horas⁸.

Diferenças entre as amostras capilares, venosas e arteriais podem ser observadas nos pacientes com valores de hemoglobina alterada, edema e hipoperfusão. Na suspeita de uma medida de glicemia não condizente com o estado clínico do paciente, deve ser realizada uma confirmação laboratorial convencional⁵.

TRATAMENTO

O manejo da hiperglicemia hospitalar é um desafio, pois além de reduzir os níveis glicêmicos, é importante evitar a ocorrência de hipoglicemia e a variabilidade glicêmica expressiva, também determinantes de maior morbimortalidade⁷.

No tratamento da hiperglicemia persistente, aquela com valores ≥ 180 mg/dl, deve-se visar um alvo de 140-180 mg/dl para a maioria dos pacientes críticos e não críticos⁸. Alvos mais rigorosos como 110-140 mg/dl, podem ser adequados para pacientes selecionados, como não críticos, de baixo risco para hipoglicemia e sem maiores comorbidades⁵, além de pacientes de cirurgia cardíaca e pacientes com IAM ou eventos neurológicos, desde que os alvos possam ser alcançados sem hipoglicemia significativa¹⁰. Níveis mais elevados podem ser aceitáveis em pacientes terminais ou muito idosos com comorbidades graves ou em ambientes hospitalares em que as medidas seriadas de glicemia e a supervisão de enfermagem não estejam disponíveis⁵.

Estudos comparando um controle glicêmico rigoroso versus moderado demonstraram aumento nas taxas de hipoglicemia grave (6,8% vs. 0,5%) e mortalidade (aumento absoluto de 2,6%) nos controles rigorosos¹⁴.

1. Medidas Gerais

Ao identificar os pacientes com hiperglicemia persistente, podem ser necessárias mudanças na dieta ou nas medicações que causam hiperglicemia. A participação de nutricionistas especializados na condução da hiperglicemia hospitalar é fundamental para garantir o aporte adequado de calorias, promover o equilíbrio de macro e micronutrientes, ajustar a dieta ao paladar do paciente e quantificar consumo e perdas³. Deve-se utilizar a hospitalização para aumentar o conhecimento do paciente sobre a doença e melhorar o autocontrole. Cuidados gerais devem ser abordados, medidas preventivas (como suspensão do tabagismo, controle da hipertensão, tratamento da DSLP e vacinas apropriadas), controle glicêmico, avaliação de possíveis complicações do diabetes e educação geral do paciente¹³.

2. Insulina

A droga padrão é a insulina, pois sua dose pode ser titulada rapidamente, não possui uma dose máxima e seu início de ação é rápido¹². Além de corrigir a hiperglicemia, ela tem um efeito antiinflamatório, vasodilatador, antioxidante, inibidor da agregação plaquetária e da lipólise¹². A terapia de escolha nos pacientes não críticos é o regime de insulinas programadas, por ser mais próximo do fisiológico, com um plano de insulina basal mais insulina prandial (ou nutricional ou bolus), associado a insulina de correção (ou suplementar) nos pacientes que têm uma boa ingesta alimentar⁶. A dose diária total de insulina (DDTI) é a soma destes 3 componentes. A insulina basal (ex: insulina NPH) previne a hiperglicemia durante os estados de jejum, a prandial (ex: insulina regular) é dada antes das refeições para prevenir a hiperglicemia pós-prandial e a de correção é dada para corrigir a hiperglicemia quando a glicemia pré prandial está acima da meta, sendo administrada na mesma formulação que a insulina prandial.

A dose da insulina pode ser baseada no peso corporal ou nas doses prévias que o paciente fazia em casa. Nos pacientes insulino sensíveis: com diabetes mellitus tipo 1, nos pacientes magros, nos idosos, naqueles com HbA1c prévia adequada, nos virgens de insulina, naqueles com insuficiência renal crônica e nos pacientes não críticos utiliza-se a proporção de 0,2 a 0,4 UI/kg. Nos indivíduos com DM tipo 2, nos obesos com resistência à insulina, nos pacientes críticos, naqueles com elevação de HbA1c e nos pacientes recebendo corticoterapia, usa-se a proporção de 0,5 a 2,0 UI/kg³. Nos pacientes com uso prévio de insulina, avalia-se o controle glicêmico com a dosagem de HbA1c e ajusta-se a dose de acordo com o resultado. Aumenta-se a dose se o controle

estava pobre e, se a glicemia era bem controlada, reduz-se em 20 a 25% da DDTI prévia para prevenir hipoglicemia, principalmente naqueles com ingesta alimentar pobre ou incerta⁷.

Após definida a DDTI, 50% será administrada com insulina basal (dividida em 3 aplicações diárias) e 50% com insulina prandial (dividida nas principais refeições- 1/3 antes de cada refeição). Além disso, há também a administração de doses de correção, de acordo com o nível de glicemia pré-prandial, com o intuito de adequar o paciente à meta glicêmica estabelecida⁶.

As doses de correção são definidas de acordo com o grau de resistência à insulina, para 40 mg/dl acima da meta proposta de 140 a 180 mg/dl. Nos insulino sensíveis, podem ser usadas doses menores para correção, por exemplo, 1 UI para corrigir glicemia de 140 mg/dl, 2 UI para corrigir níveis de 180 mg/dl e assim por diante¹². A maioria dos pacientes com DM tipo 2, aqueles com sobrepeso ou recebendo doses moderadas de insulina (40 a 100 UI por dia) vão precisar de doses moderadas de correção, por exemplo, 2 UI para 140 mg/dl, 4 UI para 180 mg/dl, e assim por diante. Alguns pacientes com DM tipo 2 e resistência insulínica importante, aqueles muito obesos, aqueles recebendo grandes quantidades de insulina (>100 UI por dia), ou aqueles tomando corticoides, podem precisar de grandes doses de correção, por exemplo, 4 UI para 140 mg/dl, 8 UI para 180 mg/dl, e assim por diante. A sensibilidade à insulina pode mudar rapidamente assim que a doença de base melhora¹².

Nos pacientes DM tipo 2 com controle razoável (HbA1c<8%) e previamente tratados com dieta ou agente oral, que vão fazer uma pequena cirurgia ou um procedimento de imagem ou que apresentam uma doença aguda não crítica provavelmente de curto período, tipicamente não vão precisar de nenhuma terapia antihiperlipidêmica específica. No entanto, monitorização glicêmica frequente é necessária. Nesse caso, a insulina de correção isolada pode ser usada como terapia insulínica inicial ou como uma estratégia de definir a dose por apenas 1 a 2 dias, sendo administrada a cada 6 horas como insulina regular, porém, se as glicemias ficam consistentemente elevadas (>180 mg/dl) ou após esse período, uma estratégia de controle glicêmico mais fisiológica deve ser iniciada, como um esquema basal-bolus¹³.

O uso apenas de tabelas progressivas de insulina, de acordo com a glicemia, conhecido como "sliding scale", é altamente desencorajado no ambiente hospitalar, pois induz grande variabilidade glicêmica, repetidos episódios de hipoglicemia e maior número de complicações, já que a hiperglicemia é tratada como uma estratégia reativa. Nesse esquema, o paciente recebe insulina apenas quando ocorre descontrole glicêmico, permanecendo um tempo em hiperglicemia, quando então, são aplicadas doses excessivas de insulina levando à queda abrupta dos níveis glicêmicos, provocando então, episódios de hipoglicemia^{4,8}.

Regimes com análogos de insulina e insulina humana resultam em um controle glicêmico parecido no ambiente hospitalar^{5,13}, além de não haver diferença significativa na taxa de hipoglicemia¹¹. Dentre as insulinas basais, utilizam-se a análoga glargina U100, com aplicação a cada 24 horas; a análoga detemir, com aplicação a cada 12 horas; e a protamina neutra Hagedorn (NPH) humana, com 2 a 3 aplicações diárias. Dentre as insulinas prandiais e de correção, utilizam-se as análogas de ação ultrarrápida asparte, glulisina ou lispro, administradas imediatamente antes das refeições; e a insulina regular humana, de ação rápida, que, pelo início de ação mais tardio que o das análogas, deve ser administrada 30 minutos antes das refeições, fator que deve ser levado em consideração no hospital, pois, eventualmente, isso pode dificultar a rotina da equipe de enfermagem³.

O esquema terapêutico deve ser revisto diariamente e ajustado se necessário, de acordo com as mudanças no quadro clínico do paciente, alterações na dieta, necessidade de procedimentos invasivos ou início de tratamentos potencialmente hiperlipidêmicos, tendo como base o comportamento glicêmico do dia anterior.

Na vigência de níveis glicêmicos abaixo da meta, a dose prandial poderá ser reduzida ou, eventualmente, suprimida em determinada refeição, para evitar hipoglicemia³. No caso de elevadas doses de insulina de correção, ajusta-se o esquema basal-bolus no dia subsequente, acrescentando-se à DDTI aproximadamente 50% da dose utilizada na correção^{3,12}.

Antes de aumentar as doses, é importante considerar fatores que possam estar contribuindo para a hiperglicemia (por exemplo, doses perdidas, lanches excessivos, medidas de glicemia fora de hora, ou nova infecção) e corrigi-los¹². Coordenação adequada entre os serviços de dieta e enfermagem é essencial para a qualidade do manejo hospitalar da glicemia.

3. Medidas Não Insulínicas

Em pacientes selecionados, particularmente pacientes que não estão criticamente doentes, cuja condição está bem controlada e que estão comendo normalmente, ou 1-2 dias antes da alta, pode ser considerado o uso de esquemas utilizados em casa, incluindo as medicações orais¹².

Entretanto, o uso regular no internamento geralmente não é aconselhado devido as contraindicações e efeitos colaterais de cada medicação. A metformina envolve um risco de acidose láctica na vigência de falência renal, circulatória ou hipoxemia, além de complicações gastrointestinais e inconveniência de seu uso na necessidade de contrastes radiológicos. Os secretagogos de insulina, como as sulfonilurêias, causam hipoglicemia se houver necessidade de jejum ou redução da ingesta calórica, podendo ser hipoglicemias de longa duração. As tiazolidinedionas, como as pioglitazonas, têm início de ação demorado e estão associadas à retenção de líquidos, devendo ser suspensas se insuficiência cardíaca ou hepática estão presentes e, mesmo após a suspensão, os efeitos antihiperlipidêmicos dessa classe de drogas podem persistir por algumas semanas¹². Quanto aos inibidores do transportador de sódio-glicose 2, existem alertas com relação a cetoacidose diabética, sepse urinária e injúria renal, assim, enquanto não é estabelecido a segurança e eficácia no seu uso, ele não é recomendado¹.

Alguns estudos mostraram que o uso do inibidor de dipeptil peptidase 4 sozinho ou em combinação com insulina basal foi bem tolerado e resultou em um semelhante controle glicêmico e frequência de hipoglicemias se comparado a esquema basal-bolus^{1,5}. Porém, como exercem seu efeito principalmente pós-prandial, não apresentam eficácia no paciente que não está se alimentando. Com relação aos agonistas do receptor de peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), ainda faltam evidências quanto a segurança e eficácia, além disso, os sintomas gastrointestinais podem ser um empecilho ao uso, associado à sua eficácia ser refletida no controle pós-prandial^{1,5}.

4. Situações Especiais

4.1. Jejum

Nos pacientes com baixa ingesta alimentar ou em jejum, o esquema preferível é o de insulina basal mais correção⁵ com insulina regular a cada 6 horas se necessário¹². A insulina prandial é descontinuada e a dose da insulina de ação intermediária é reduzida. Se o episódio for curto (por exemplo, um procedimento feito pela manhã), a dose habitual das insulinas da manhã e o café da manhã, podem simplesmente ser atrasados até após o episódio¹³. Entretanto, se o episódio é longo (por exemplo, uma operação realizada à tarde, com jejum o dia todo), o paciente não deve receber nenhuma insulina de curta ação, além de reduzir a dose da manhã de insulina NPH para aproximadamente metade a dois terços da dose usual e administrada no horário normal, a menos que a hipoglicemia já esteja presente. A dose de NPH da noite anterior não requer nenhum ajuste. Porém, outra opção é reduzir a dose da noite em aproximadamente 20% para minimizar o risco de hipoglicemia na manhã seguinte. Nos 2 casos, pequenas quantidades de insulina de curta ação podem ser administradas a cada 6 horas para corrigir hiperglicemia significativa. Além disso, glicose endovenosa (aproximadamente 3,75 a 5 g/hora, exemplo, glicose 5% a 75 a 100 ml/h) deve ser dada para limitar as alterações metabólicas do jejum. Assim que retornar a dieta normal, o esquema prévio pode ser retomado¹³.

4.2 Nutrição Enteral

Os pacientes em nutrição enteral devem receber a insulina basal, nutricional e de correção^{5,13}. Em relação a dose de insulina basal, pode ser utilizado a dose pré admissional do paciente ou 40% da DDTI de quando o paciente estava sendo alimentado ou calcular pelo peso. A dose diária total de insulina nutricional pode ser calculada como 60% da DDTI de quando o paciente estava sendo alimentado. Quanto à insulina de correção, deve ser administrada a cada 6 horas usando insulina regular humana. É importante ressaltar que se a dieta enteral (contínua ou bolus) for descontinuada inesperadamente, uma solução de glicose 10% EV deve ser administrada para prevenir a hipoglicemia¹³.

4.3. Glicocorticoide

A intensidade e a duração do efeito hiperglicemiantes dependem do tipo de corticosteroide¹, que deve ser levado em consideração ao definir o esquema de insulina. Os de curta ação, uma vez ao dia, como a prednisona, que tem um pico de ação em 4 a 8 horas, administrados pela manhã, terão um efeito mais pronunciado na glicemia prandial das primeiras refeições do dia, podendo então ser coberta com insulina NPH⁵. Para os de longa ação, como a dexametasona, ou múltiplas doses diárias de corticosteroides de curta ação, como a hidrocortisona, que comprometerão tanto a glicemia prandial como a de jejum, deve-se utilizar a insulina de longa ação e fazer ajustes nas doses de insulina basal e prandial^{5,12}. O comportamento glicêmico com o uso de corticosteroide é muito variado, por isso, os pacientes precisam ser monitorizados com mais frequência, devendo o tratamento ser individualizado. Como regra, aumenta-se de 10 a 20% a dose de insulina a cada incremento de dose do corticosteroide, fazendo-se o reverso quando se diminui a dose do corticosteroide para evitar a ocorrência de hipoglicemia⁵.

4.4 Doença Renal Crônica

Embora a metabolização renal da insulina endógena seja pouco expressiva, ela ganha importância quando se trata da insulina exógena. Além disso, o rim responde por cerca de 10 a 25% da gliconeogênese durante o jejum. Dessa forma, em associação à inerente redução do apetite pela uremia, indivíduos com doença renal crônica estão mais sujeitos à hipoglicemia. Assim, em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) <50 a 60 ml/min, deve-se promover redução de 25% da dose usual; naqueles com TFGe <10 ml/min, a dose deve ser reduzida a 50% da usual⁵. Em pacientes que realizam a hemodiálise, existe uma tendência maior a hipoglicemia nas 24 horas subsequentes ao procedimento, por isso, orienta-se uma redução de 25% na dose de insulina basal no dia posterior à hemodiálise, sem necessidade de modificação da dose prandial⁵.

PLANO DE ALTA

O plano de alta de cada paciente deve ser individualizado e começar a ser planejado desde a admissão¹³. Pacientes com um controle do diabetes aceitável (HbA1c < 7,5%) na admissão, podem ser liberados com o seu esquema pré hospitalização. Enquanto pacientes com uma HbA1c entre 7,5% a 9% podem ser liberados com agentes orais mais insulina basal com 50% da dose da insulina basal do hospital⁷. Além disso, pacientes com HbA1c de 9% a 10% devem ser liberados com um esquema basal-bolus ou uma combinação de agentes orais mais insulina basal a 80% da dose do hospital. Nos pacientes que necessitaram de pouca insulina no hospital ou aqueles em que o controle foi excelente recebendo menos de 25 a 30 U por dia, tratamento com dieta e agentes orais podem eventualmente ser adequados¹². No caso de retorno aos fármacos orais, isso deve ocorrer com pelo menos 1 a 2 dias de antecedência da alta hospitalar.

O esquema insulínico pode não ser necessário após a doença que levou a hospitalização ser resolvida⁹. É importante determinar as necessidades insulínicas, assim como a capacidade de auto-cuidado de cada paciente antes da alta. Pacientes podem requerer um ajuste de dose significativo após a alta¹³, assim, um seguimento ambulatorial com o médico generalista e endocrinologista dentro de 1 mês da alta é indicado para todos os pacientes que apresentaram hiperglicemia hospitalar¹². Se as medicações antihiperlipidêmicas foram alteradas ou o controle glicêmico na alta não estava adequado, é necessária uma consulta precoce, dentro de 1 a 2 semanas.

A comunicação com os médicos que irão acompanhar o paciente depois é importante, tanto por via direta ou através de resumos de alta, aumentando assim, a segurança na transição de cuidados. O plano de alta deve incluir: reconciliação medicamentosa, comunicação de alta estruturada (informar as mudanças nas medicações, testes pendentes e seguimento necessário para os médicos ambulatoriais), além de verificar o entendimento do paciente sobre o diagnóstico do diabetes, auto-monitorização dos níveis glicêmicos, metas glicêmicas, quando procurar atendimento médico, reconhecimento e tratamento da hiper e hipoglicemia, informação sobre hábitos alimentares, manejo no caso de doença, adequado uso e descarte de agulhas e seringas, medicações e equipamentos garantidos para uso domiciliar na ocasião da alta.

CONCLUSÃO

A hiperglicemia hospitalar no paciente não crítico configura como uma importante e comum entidade que afeta não só o manejo durante o internamento como as complicações e prognóstico, acarretando consequências no tempo de internação e principalmente na morbimortalidade. Pode ser decorrente de 3 situações: diagnóstico prévio de diabetes mellitus, diagnóstico prévio desconhecido de DM ou hiperglicemia do estresse. O controle glicêmico provavelmente torna-se instável nesses pacientes, não apenas devido ao estresse da doença ou do procedimento, mas também devido as alterações concomitantes na ingesta alimentar e atividades físicas¹³.

A terapia padrão ainda é a insulina, apesar de todas as suas variações e particularidades de manejo no ambiente hospitalar, sendo o esquema basal mais prandial, associado a insulina de correção, o preferível no tratamento da hiperglicemia. Ajustes frequentes se fazem necessários diante do julgamento clínico e avaliação contínua do status do paciente, incluindo mudanças nas medidas da glicose, gravidade da doença, estado nutricional, comorbidades ou medicações que podem afetar os níveis glicêmicos, devendo ser incorporados nas decisões diárias das doses da insulina.

O manejo de um paciente não crítico com hiperglicemia hospitalar não é algo simples. A terapêutica é complexa porque não envolve somente a escolha da melhor droga para cada caso, envolve também alcançar a dose ideal diária individualizada conforme a mudança clínica, os ajustes frequentes, a coordenação entre a equipe multiprofissional, a transição de alta, a adesão e entendimento do paciente sobre o tratamento. Cabe ao médico saber reconhecer todas essas facetas do manejo e conseguir associar tudo com uma boa relação médico-paciente para se alcançar bons resultados, aliado sempre ao trabalho da equipe multidisciplinar, que se refletem em menor mortalidade e menor taxa de hospitalização dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Mendez CE, Umpierrez GE. *Pharmacotherapy for Hyperglycemia in Noncritically Ill Hospitalized Patients*. Diabetes spectrum, 2014; volume 27, número 3.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. *Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes*. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):978-82.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. Editora Clannad. 2017; 10: 353-357.
- Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. *Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery)*. Diabetes Care 2011; 34:256-261.
- American Diabetes Association. *Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes— 2018*. Diabetes Care 2018; 41(suppl 1):S144-S151.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM et al. *Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):16-38
- Lansang MC, Umpierrez GE. *Inpatient hyperglycemia management: A practical review for primary medical and surgical teams*. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2016; 83 (1): 34-43.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control*. Diabetes Care 2009; 32:1119-1131.
- Bogun M, Inzucchi SE. *Inpatient management of diabetes and hyperglycemia*. Clinical Therapeutics. 2013; 35 (5): 724-733.
- Umpierrez GE, Pasquel FJ. *Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults*. Diabetes Care. 2017; 40: 509-517
- Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, et al. *Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes*. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:564-569.
- Inzucchi SE. *Clinical practice – Management of hyperglycemia in the hospital setting*. The New England Journal of Medicine. 2006: 1903-1911.
- McCulloch DK, Inzucchi SE. *Management of diabetes mellitus in hospitalized patients*. Up To Date. 2018. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/management-of-diabetes-mellitus-in-hospitalizedpatients>
- The NICE-SUGAR Study Investigators. *Intensive versus conventional Glucose Control in Critically Ill Patients*. The New England Journal of Medicine. 2009
- Joint British Diabetes Societies (JBDS). *The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus: Revised September 2013*. 2013: 12-17.

FLUXOGRAMA

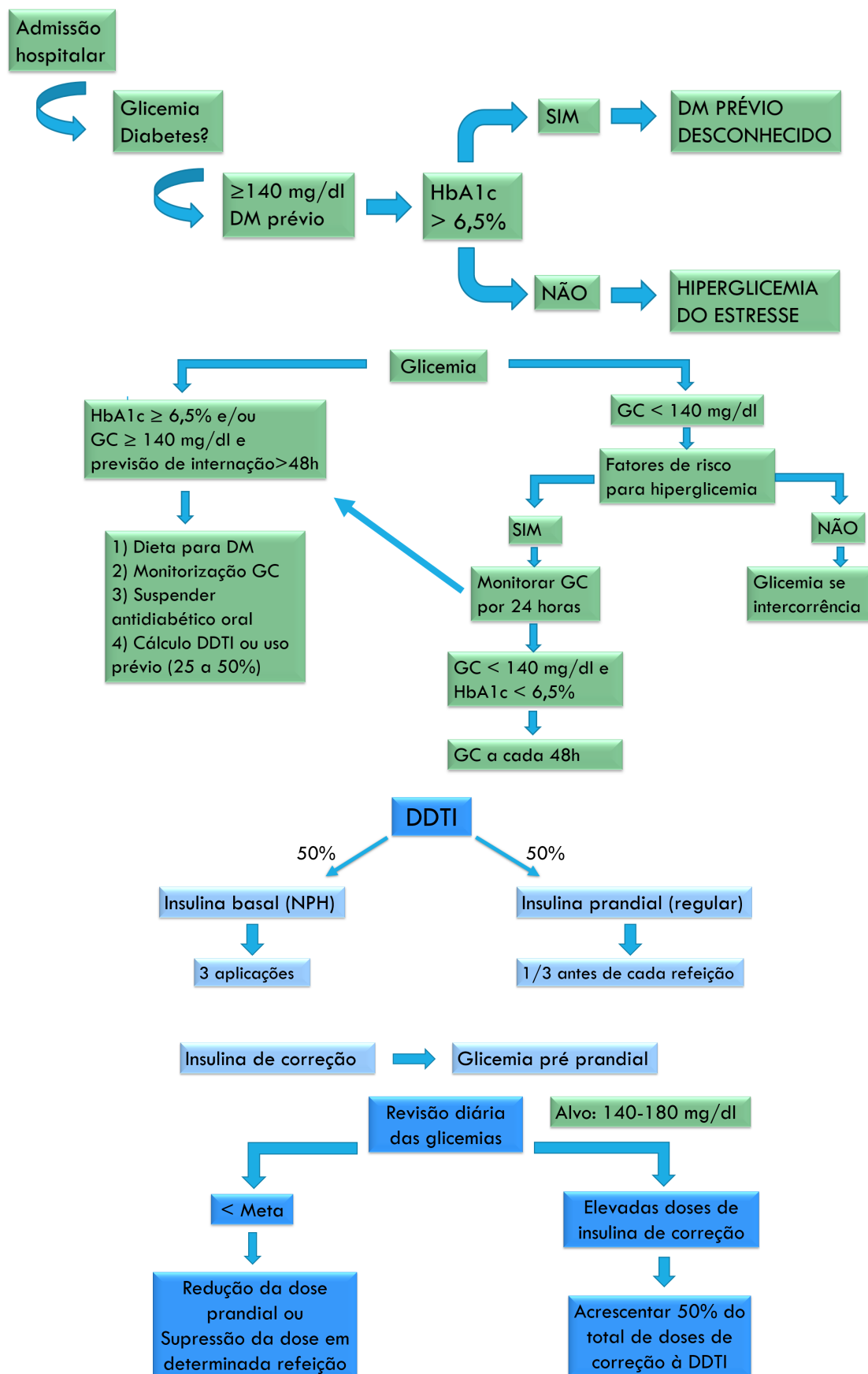


Figura 1. Fluxograma de manejo da hiperglicemia hospitalar no paciente não crítico.

MIELOMA MÚLTIPLO

MULTIPLE MYELOMA

Giulia de Campos¹. Orientador: Samir Kanaan Nabhan²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR

2. Médico do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Giulia de Campos - giulia.campos@hc.ufpr.br

CONCEITOS CLÁSSICOS

1. Paraproteína

Também chamada de proteína M ou proteína do mieloma, é definida como uma banda monoclonal que reflete a síntese de imunoglobulina de um único clone de plasmócitos. Geralmente, as imunoglobulinas são policlonais, representando a produção de plasmócitos diferentes¹.

Tais imunoglobulinas monoclonais podem estar associadas tanto a doenças benignas (infecções ou HIV, por exemplo) quanto a doenças neoplásicas².

2. Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI)

Internacionalmente conhecida como MGUS, do inglês *monoclonal gammopathy of unknown significance*, representa uma expansão limitada das células plasmáticas monoclonais. É definida como concentração de paraproteína sérica $\leq 3\text{g/dL}$, proporção de plasmócitos na medula normal ou discretamente elevada ($< 10\%$), sem evidência de mieloma ou doença subjacente. A taxa de transformação para mieloma ou outra malignidade relacionada é de cerca de 1% ao ano.

3. Mieloma assintomático (smouldering multiple myeloma ou SMM)

Corresponde a um espectro de pacientes muito variados entre si, que apresentam achados laboratoriais similares aos pacientes com mieloma múltiplo, com presença de 10% de plasmócitos na medula óssea e presença de $\geq 3\text{g/dL}$ de paraproteínas. Distingue-se do mieloma por estar obrigatoriamente associado a ausência de danos a órgãos e tecidos.

4. Mieloma múltiplo

Neoplasia maligna de células plasmáticas. Classicamente, é definido pela presença de 10% ou mais de células plasmáticas na medula, presença de paraproteína no soro e/ou na urina (excetuando-se raros casos em que não há secreção de imunoglobulina identificável) e evidências de lesões teciduais e orgânicas.

Durante décadas, essas lesões necessárias para o diagnóstico eram conhecidas pelo acrônimo “CRAB” – hipercalcemia, disfunção renal, anemia e lesões ósseas destrutivas.

REDEFINIÇÕES

Uma das principais mudanças em relação ao estudo do mieloma múltiplo refere-se aos seus critérios diagnósticos. Sabe-se que no *smouldering myeloma*, o estágio intermediário latente entre MGUS e o mieloma, o risco de progressão para malignidade é, em geral, em torno de 10% ao ano nos primeiros 5 anos após o diagnóstico, 3% nos 5 anos seguintes e 1,5% ao ano após esse período^{3,4,5}.

Porém, a população portadora de SMM é extremamente heterogênea – enquanto a maioria possui uma história natural de doença semelhante a dos pacientes com MGUS e permanecem estáveis por muitos anos sem intervenção alguma, há uma parcela da população que se comporta como um “mieloma precoce”, desenvolvendo sintomas nos primeiros 2 anos do diagnóstico.

Em 2014, a IMWG (*International Myeloma Working Group*) atualizou a definição de mieloma múltiplo, a fim de incluir aqueles pacientes de alto risco para progressão para doença sintomática. Os novos critérios incluem os chamados *eventos definidores de mieloma (EDM)* – o diagnóstico requer 1 desses eventos associado a presença de 10% ou mais de células clonais na medula ou presença de plasmocitoma.

Os eventos definidores de mieloma consistem em:

1. Presença estabelecida do CRAB – cálcio > 11mg/dL ou > 1mg/dL maior que limite superior da normalidade, clearance de creatinina < 40mL/min ou creatinina sérica > 2mg/dl, hemoglobina < 10g/dL e a doença óssea é caracterizada por ≥ 1 lesões líticas visíveis na radiografia, tomografia ou PET-CT.

OU (se ausência do CRAB):

2. Qualquer um dos seguintes biomarcadores de malignidade (critérios **SLiM**) - ≥ 60% de células clonais na medula óssea, relação entre cadeias leves envolvidas (monoclonais) e não envolvidas (normais) maior que 100 ou presença de mais de 1 lesão óssea focal detectada por ressonância magnética (sendo cada uma delas de 5mm ou mais).

Cada um desses marcadores foi associado independentemente a um risco de 80% de desenvolvimento de lesão de órgão ou tecidos decorrente do mieloma em 2 anos. Essas redefinições permitem englobar aqueles pacientes que previamente eram classificados no grupo de “*smouldering myeloma*” e não possuíam tratamento indicado.

EPIDEMIOLOGIA

Segundo os dados estado-unidenses, o mieloma múltiplo corresponde a 1,6% das neoplasias e a 10% das malignidades hematológicas⁶. A incidência brasileira é desconhecida – a doença não está presente nas estimativas anuais fornecidas pelo INCA. Nos EUA, a incidência anual ajustada à idade é de cerca de 4 a cada 100.000 habitantes.

A doença é discretamente mais comum em homens do que em mulheres e é acomete quase o dobro de paciente negros em relação aos pacientes brancos.

A idade média dos pacientes ao diagnóstico é de 70 anos e apenas 2% dos pacientes possuem menos de 40 anos.

A MGUS está presente em mais de 50% dos pacientes nos quais foi detectada uma proteína M. Sua prevalência aumenta com a idade – 1% na população entre 50 e 60 anos e 5% naqueles pacientes com mais de 70 anos.

QUADRO CLÍNICO

A MGUS e o SMM são assintomáticos, normalmente diagnosticados apenas incidentalmente. O mieloma múltiplo manifesta-se principalmente com:

- Comprometimento esquelético: dor, fraturas patológicas, estatura reduzida, lesões ósseas.
- Anemia (hemoglobina < 12g/dL), produzindo clínica de fraqueza e fadiga.
- Infecções recorrentes, relacionadas à alteração de imunidade celular, hipogamaglobulinemia e neutropenia. Os microrganismos mais frequentes são *Streptococcus pneumoniae* e gram-negativos.
- Sinais e sintomas de insuficiência renal (creatinina sérica ≥ 2mg/dl) e hipercalcemia (≥ 11mg/dl): vômitos, anorexia, polidipsia, poliúria, confusão mental.
- Alterações neurológicas: a radiculopatia é a complicação isolada mais frequente e resulta da compressão do nervo por fratura ou por colapso ósseo. Neuropatia periférica é incomum – quando presente, é causada geralmente por amiloidose.
- Manifestações hemorrágicas: a proteína M pode interferir com a função plaquetária e dos fatores de coagulação.

Menos comumente (em cerca de 5% dos casos), há a presença de amiloidose, que cursa com diarreia, macroglossia e síndrome do tunel do carpo. Ainda, mais raramente (2% dos doentes), pode haver a síndrome de hiperviscosidade, que apresenta-se clinicamente com confusão mental, fraqueza muscular, alterações visuais, púrpura, hemorragias, alterações neurológicas e insuficiência cardíaca.

1. Comprometimento renal

No momento do diagnóstico, 50% podem ter envolvimento renal, o que associa-se com maior mortalidade. O mecanismo de injúria renal mais comum é mediado por imunoglobulina, o que inclui nefropatia por cilindros de cadeia leve (o conhecido *rim do mieloma*), doença por deposição de imunoglobulina monoclonal ou amiloidose de cadeia leve⁷. Ainda, o rim pode ser lesado por mecanismos não imunes, o que engloba a lesão por hipercalcemia (decorrente da destruição óssea), desidratação, lise tumoral e toxicidade medicamentosa.

No rim do mieloma, os cilindros – compostos principalmente por cadeias leves monoclonais precipitadas – se depositam nos túbulos distais e coletores. Dependendo da quantidade de cadeias leves, pode haver até ruptura tubular. A extensão da formação de cilindros se correlaciona diretamente com a gravidade de insuficiência renal.

DIAGNÓSTICO

Inicialmente, após história detalhada suspeita para mieloma múltiplo e exame físico (incluindo exame neurológico completo), o screening começa com a solicitação de hemograma completo, creatinina, ureia, eletrólitos e cálcio sérico, bem como realização de raio X simples do sítio acometido caso haja queixas ósseas.

Os achados laboratoriais inespecíficos mais comuns incluem anemia (normocítica normocrômica), podendo haver neutropenia e trombocitopenia – essas últimas mais associadas a doença avançada. Além do aumento do cálcio sérico, pode

haver aumento da fosfatase alcalina logo após fraturas ósseas. Caracteristicamente, o VHS está elevado. Na doença avançada, há hipoalbuminemia.

Os testes a serem realizados a seguir, mais específicos, incluem: proteinúria de 24 horas, beta-2-microglobulina (esta tem associação com valor prognóstico), LDH, eletroforese de proteínas urinárias e séricas e por imunofixação, dosagem de imunoglobulinas e detecção de cadeias leves séricas.

1. Cadeias leves no soro

Mede o nível das cadeias de imunoglobulinas leves *kappa* e *lambda* que não estão ligadas a imunoglobulina intacta. Uma relação anormal *kappa* / *lambda* (sendo a faixa normal entre 0,26 e 1,65) indica o excesso de um dos tipos de cadeia leve em relação ao outro – representa elevação monoclonal do tipo de cadeia leve correspondente.

2. Eletroforese de proteínas urinárias e séricas

É um exame fácil e barato para detectar uma proteína M e para quantificá-la. É um método de separar proteínas com base em suas propriedades físicas – o soro ou urina é colocado em um meio específico (gel de agarose, normalmente), e sofre a ação de um potencial elétrico, que promove a migração das proteínas de acordo com o peso e a carga elétrica das mesmas. Elas percorrem distâncias diferentes, gerando diferentes bandas, e em seguida, coram-se as bandas – por fim, as frações podem ser quantificadas por densitometria, gerando um gráfico⁸.

As cadeias monoclonais leves são melhor visualizadas na eletroforese sérica do que na urinária.

Por vezes, complexos livres de hemoglobina-haptoglobina resultante de hemólise, grandes quantidades de transferrina nos pacientes portadores de anemia ferropriva ou níveis elevados de fibrinogênio podem simular a presença de uma proteína monoclonal no soro.

Ainda, devemos diferenciar as proteínas monoclonais de excesso de imunoglobulinas policlonais (Figura 2), geralmente limitadas à região gama, que produzem um pico de base larga ou faixa larga. Esse achado está associado a achados infecciosos ou inflamatórios.

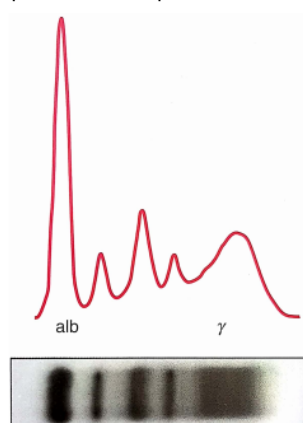


Figura 1. Proteína monoclonal
Fonte: GOLDMAN (2014)

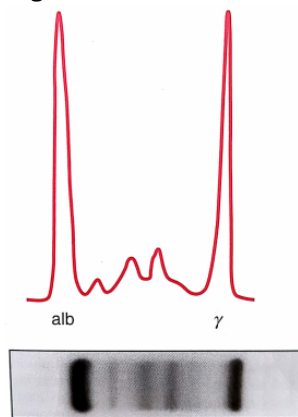


Figura 2. Imunoglobulinas policlonais. Fonte: GOLDMAN (2014)

3. Eletroforese de proteínas séricas e urinárias por imunofixação

Eletroforese de proteínas séricas e urinárias por imunofixação: a imunofixação é realizada quando se observa pico monoclonal ou faixa na eletroforese. Ela possui o objetivo de identificar o tipo de cadeia leve e pesada da proteína M. Ela é uma técnica mais sensível (identifica proteínas M em presentes em pequenas quantidades) e combina as técnicas de eletroforese e imunoprecipitação.

Após a separação das proteínas pela eletroforese, é colocado sobre as frações um anti-soro, que pode ser contra IgA, IgG, IgM, cadeias leves kappa ou lambda. Há lavagem das proteínas não precipitadas, e coloração do imunoprecipitado, que identificará a proteína M através de uma banda bem definida de cadeia pesada e uma de cadeia leve.

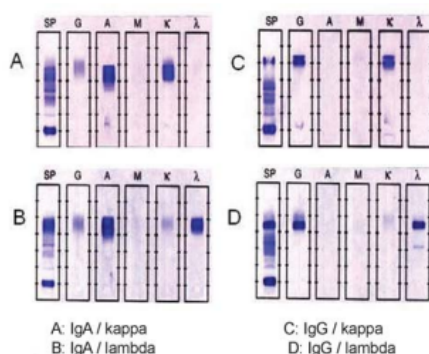


Figura 3. Imunofixação. Fonte: BOTTINI (2007)

Seguindo o fluxo diagnóstico, mantida a suspeita de mieloma múltiplo a partir dos exames anteriores, é realizado (comumente pelo médico hematologista) aspirado e biópsia de medula óssea com avaliação citogenética convencional, imunofenotipagem e *hibridização fluorescente in situ* (FISH).

A análise citogenética mostra que aneuploidia (adição ou perda de um cromossomo) é quase universal. Também há alta incidência de translocações envolvendo o gene da cadeia pesada de imunoglobulina no cromossomo 14.

A investigação radiológica mostra lesões osteolíticas, sem evidência de reação osteoblástica ou esclerose, em 60% dos pacientes, e osteoporose generalizada em 20%. Também são comuns compressão óssea e fratura patológica.

Em casos especiais, para atender aos critérios diagnósticos, é necessária realização de ressonância magnética (especialmente no *smouldering myeloma*, a fim de reconhecer lesões ósseas precoces) e PET scan.

Alguns exames reservados para casos especiais e que ajudam no diagnóstico são: viscosidade plasmática (se proteína M > 5g/dL) e biópsia óssea.

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

O Sistema Internacional de Estadiamento (ISS) é o mais amplamente usado (descrito na tabela ao lado) sendo o estágio III relacionado com pior prognóstico⁹.

Recentemente, a IMWG desenvolveu esse sistema revisado, adicionando aos critérios LDH e anormalidades cromossômicas. Nesse estadiamento, chamado ISS revisado (R-ISS), o estágio III – alto risco – configura aqueles pacientes ISS III com LDH alto e anormalidades cromossômicas verificadas pelo FISH consideradas desfavoráveis.

A sobrevida global mediana aumentou com os novos tratamentos disponíveis, de um intervalo de 1 a 2 anos para 7 a 8 anos, com melhor qualidade de vida associada. Em pacientes com idade inferior a 50 anos, pode ultrapassar 10 anos.

Estágio	Critério
I	Beta-2-microglobulina sérica < 3,5mg/L e albumina sérica ≥ 3,5g/dL
II	Entre o estágio I e III
III	Beta-2-microglobulina sérica ≥ 5,5mg/L

TRATAMENTO

O tratamento é indicado para todos os pacientes com mieloma múltiplo de acordo com os critérios diagnósticos atuais (que englobam os pacientes previamente considerados portadores de mieloma indolente). Os que se mantêm com o diagnóstico de *smouldering myeloma* não requerem tratamento imediato, apesar de vários ensaios clínicos estarem avaliando o tratamento daqueles pacientes considerados de alto risco.

1. Tratamento das complicações

1.1. Insuficiência Renal

É recomendado evitar drogas nefrotóxicas e manter ingestão líquida diária de pelo menos 3 litros durante todo o curso da doença, para evitar acúmulo de paraproteína nos rins. Dexametasona pode ser utilizada em pacientes com injúria renal aguda e altos níveis de cadeias leves séricas. Ainda, plasmaférese pode ser realizada por 5 dias para diminuição das cadeias leves circulantes.

1.2. Acometimento ósseo e hipercalcemia

O consenso de 2013 da IMWG recomenda o uso de ácido zoledrônico intravenoso ou pamidronato para todos os pacientes em tratamento para o mieloma, independente da presença de lesões ósseas. Estes bifosfonados diminuem compressão vertebral e outras complicações óssea e podem aumentar a sobrevida global. Após 1 a 2 anos, a dosagem pode ser reduzida para 1 vez a cada 3 meses em pacientes estáveis.

A compressão medular resultando em paraplegia pode ser abordada com esquemas quimioterápicos que utilizem dexametasona ou com radioterapia. Caso não haja melhora com esse manejo, é necessária descompressão cirúrgica por laminectomia.

Todos devem usar cálcio e vitamina D; uso do cálcio deve ser cauteloso em pacientes com insuficiência renal. Naqueles com hipercalcemia, a abordagem é feita com reidratação, diurético, corticoides e bifosfonados.

1.3. Anemia e sangramentos

A primeira é tratada com transfusões e/ou eritropoietina, e os sangramentos podem ser controlados com plasmaférese. Evidências apontam para preferência de políticas restritivas de transfusão (isto é, apenas para níveis de Hb < 7g/dL).

1.4. Infecções

O pronto reconhecimento e tratamento é essencial; há, ainda, situações em que há indicação de antibioticoterapia profilática (Sulfametoxazol+Trimetoprim), como por exemplo naqueles pacientes em uso de corticosteroides em doses elevadas. Penicilina profilática é prescrita para os pacientes com infecções pneumocócicas recorrentes. Gamaglobulina intravenosa é

reservada para pacientes com hipogamaglobulinemia e infecções graves recorrentes. Todos devem receber vacinação contra Influenza e Pneumococo.

1.5. Eventos tromboembólicos

São comuns principalmente naqueles pacientes recebendo imunomoduladores. Por isso, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomenda para os portadores de mieloma, especialmente os que recebem imunomoduladores, profilaxia com heparina de baixo peso molecular ou warfarina por 4 a 6 meses a partir do diagnóstico ou até que a doença esteja controlada. O IMWG recomenda estratificação de risco e considera o uso de aspirina para aqueles de baixo risco.

2. Tratamento específico

O tratamento do mieloma com quimioterapia em altas doses seguida pelo transplante de medula óssea é benéfico tanto para os pacientes jovens quanto para os pacientes idosos com boa performance¹⁰. Com o advento de novas medicações em todas as linhas de tratamento, as remissões são atualmente mais longas e mais profundas – e a profundidade da resposta possui um grande valor prognóstico.

Atualmente, a elegibilidade para transplante baseia-se na idade biológica associada ao *performance status* do paciente e suas comorbidades. A terapêutica geral inclui uma terapia de indução que dura de 4 a 6 meses seguida pelo transplante autólogo; a depender da resposta ao transplante, pode ser indicada uma terapia de consolidação com agentes quimioterápicos semelhantes à indução seguida por uma de manutenção.

Idealmente, a primeira linha de tratamento deve incluir três drogas de mecanismos de ação diferentes – inibidores de proteassomas, imunomoduladores e corticosteroides. O esquema quimioterápico preferido na nossa instituição para os pacientes elegíveis para transplante engloba Ciclofosfamida, Dexametasona e Talidomida; em alguns casos, quando há disponibilidade do Bortezomibe, este substitui a Talidomida.

Para aqueles não candidatos a transplante autólogo, é fundamental a terapia associando o agente alquilante melfalano com um inibidor de proteassomas ou um imunomodulador – a terapia de escolha no Hospital de Clínicas para esta população envolve melfalano, talidomida e prednisona.

A maioria dos pacientes com mieloma responderão a combinação tripla (pelo menos 1/3 atingindo resposta completa após 4-6 ciclos).

A terapia de manutenção visa prolongar a duração da resposta, bem como estender a sobrevida livre de doença e sobrevida global. Lenalidomida é a única terapia contínua aprovada nos EUA e na União Europeia e a duração da terapia é controversa. No Brasil, a aprovação recente da Lenalidomida é para pacientes em recaída, em diversas combinações.

Em pacientes com mieloma recidivado, existem inúmeras possibilidades de tratamento com o advento de novas medicações. A maior parte delas não está disponível pelo SUS e incluem diferentes mecanismos de ação, incluindo um anticorpo monoclonal anti-CD38, o daratumumab. Eventualmente, pode-se considerar um segundo transplante quando a recaída ocorreu após 2 a 3 anos do primeiro transplante.

REFERÊNCIAS

1. GOLDMAN, L; Cecil Medicina. 24. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
2. HOFFBRAND, A.V; MOSS, P.A.H. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.
3. RAJKUMAR SV, DIMOPOULOS MA, PALUMBO A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–e548.
4. RAJKUMAR, S. V. et al. Redefining Myeloma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 9, 494–496 (2012); published online 31 July 2012.
5. RAJKUMAR, S. V. Multiple Myeloma: 2016 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol.* 2016 July ; 91(7): 719–734.
6. MICHELS, T. C. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(6):373-383.
7. VAKITI A, MEWAWALLA P. Myeloma Kidney. [Updated 2018 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan.
8. BOTTINI, PV. Laboratory tests for evaluating the M-component. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007;29(1):23-26.
9. MOREAU, P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28 (Supplement 4): iv52–iv61, 2017.
10. MATEOS, MV, SAN MIGUEL, JF, Management of multiple myeloma in the newly diagnosed patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017; 2017: 498-507.

FLUXOGRAMA

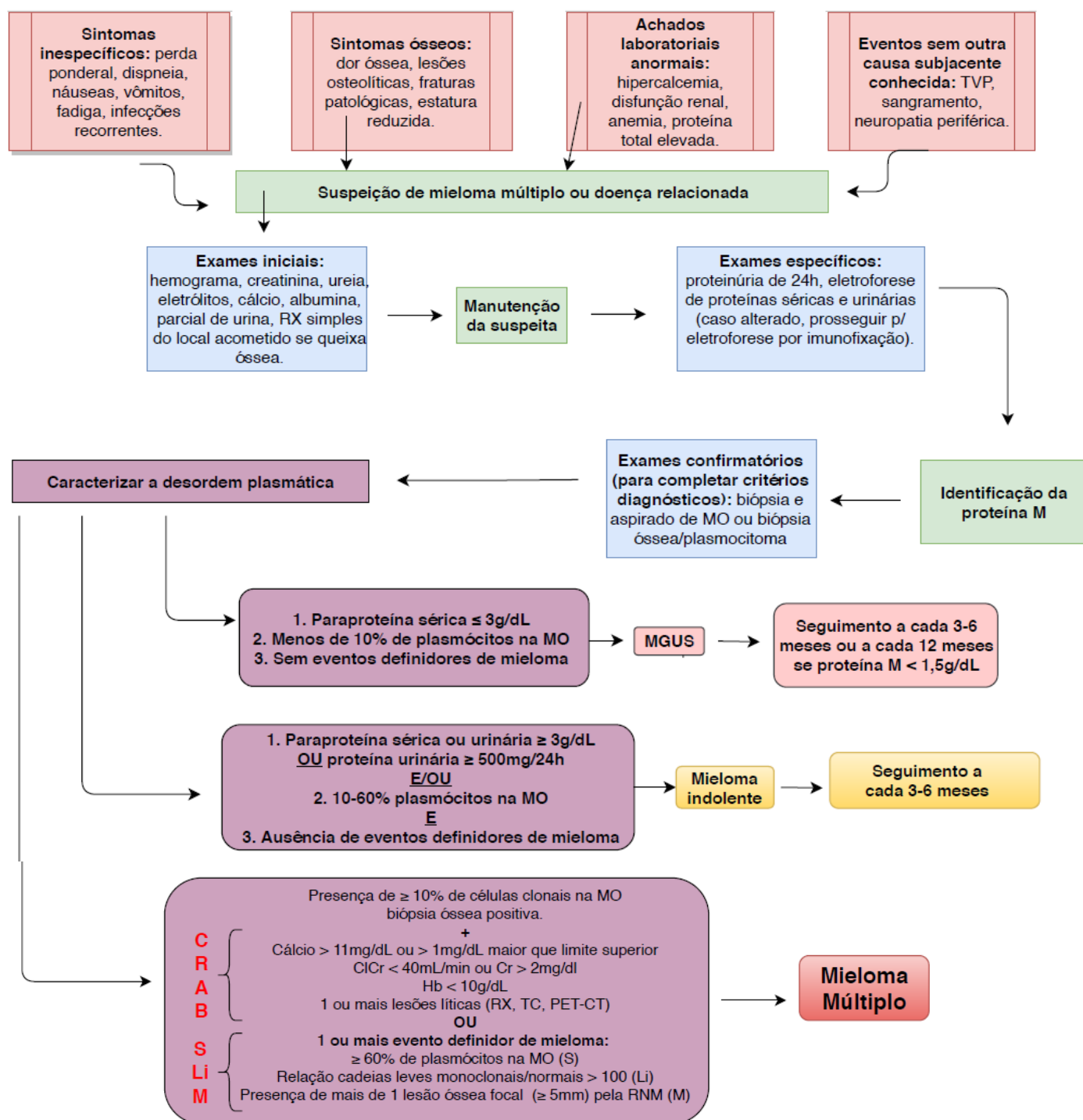


Figura 4. Fluxograma diagnóstico do mieloma múltiplo.

MANEJO DA ANTICOAGULAÇÃO NO PERIOPERATÓRIO EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO VALVAR

PERIPROCEDURAL MANAGEMENT OF ANTICOAGULATION IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Natália Bassalobre Galli Machado¹. Orientador: Eduardo Leal Adam²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Médico do Departamento de Cardiologia da UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Natália Bassalobre Galli Machado - natbgalli@gmail.com

INTRODUÇÃO

O uso de anticoagulantes orais tem se tornado cada vez mais comum, principalmente devido ao aumento da prevalência de populações mais idosas portadores de arritmias, como fibrilação atrial ou história de tromboembolismo venoso. Seu uso traz situações desafiadoras, principalmente durante o manejo perioperatório. Quanto maior a sua interrupção, maior o risco de eventos tromboembólicos. Em contrapartida, se houver sangramento durante e após o procedimento, este poderá acarretar consequências deletérias ao paciente, além de aumentar o tempo de suspensão do medicamento. O balanço adequado entre a suspensão do anticoagulante e o tipo de procedimento é fundamental para evitar estas intercorrências (1). Este protocolo tem como objetivo orientar quando e como fazer a suspensão da anticoagulação no perioperatório em pacientes com fibrilação atrial não valvar. Nos casos em que for necessária a sua interrupção, mostrar quando e como fazer a ponte com anticoagulantes parenterais.

FIBRILAÇÃO ATRIAL

A fibrilação atrial (FA) é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica, com a prevalência na população geral estimada entre 0,5 a 3%. Esta se tornou um importante problema de saúde pública, devido a sua relação com aumento da incidência de fenômenos tromboembólicos e alterações cognitivas, repercutindo de forma importante na qualidade de vida do paciente. A FA é a principal fonte emboligênica de origem cardíaca, representando cerca de 45% dos casos. A lentificação do fluxo sanguíneo na região do apêndice atrial esquerdo presente na FA, associada ao aumento da agregação plaquetária mais intensa no átrio esquerdo e elevação dos níveis do fator de Von Willebrand, os fragmentos de protrombina e do fibrinogênio plasmático levam a maior trombogenicidade sanguínea, independentemente de outro fator além da FA (2).

Determina-se FA não-valvar nos pacientes com FA que não sejam portadores de valva protética, plástica valvar mitral ou estenose mitral reumática (2).

ESTIMATIVA DO RISCO TROMBOEMBÓLICO DO PACIENTE COM FA

Estudos prévios realizados em pacientes com FA apontaram a presença de fatores de risco associados ao aumento da incidência de fenômenos tromboembólicos. Baseado nestas informações foi criado o escore CHA₂DS₂-VASc (Tabela 1). A anticoagulação é indicada sempre que o paciente apresentar 2 ou mais pontos no escore. Não sendo indicada para pacientes com pontuação de 0, no caso de CHA₂DS₂-VASc igual a 1 a anticoagulação é opcional e fica na dependência do risco de sangramento e opção do paciente (3).

Este escore auxilia também na estratificação do risco tromboembólico do paciente no perioperatório podendo ser classificado como baixo risco (risco de evento tromboembólico menor que 5% ao ano) se o escore for ≤ 4 ou não baixo risco em pacientes com escore ≥ 5 e/ou história de evento tromboembólico (4).

ESTIMATIVA DO RISCO DE SANGRAMENTO DO PACIENTE

Pacientes com FA, quando tratados com anticoagulantes orais (ACO), apresentam maior risco de sangramento. História de disfunção renal ou hepática, história de sangramento, hipertensão arterial não controlada, uso de anti-inflamatórios, idade > 65 anos, são fatores de risco que aumentam a probabilidade de sangramento. Por essa razão devemos utilizar o escore mais empregado na atualidade - HAS BLED (**tabela 2**), para estimar o risco de hemorragia. Estudos demonstraram que escore HAS-BLED ≥ 3 foi altamente preditivo de eventos hemorrágicos no perioperatório (5).

Além deste escore, pacientes com evento hemorrágico há menos de três meses, alteração quantitativa ou qualitativa de plaquetas, uso de antiagregantes, RNI acima do alvo, história de sangramento em procedimento semelhante ou durante a ponte com heparin, são fatores adicionais de alto risco de sangramento no perioperatório (6).

Tabela 1. Escore de risco tromboembólico

CHADS VASC	FATORES DE RISCO	PONTOS
C	Insuficiência cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A 2	Idade ≥ 75 anos	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	Evento tromboembólico	2
V	Doenças vasculares	1
A	Idade 65-74 anos	1
Sc	Sexo feminino	1

Tabela 2. Escore de risco de eventos hemorrágicos

Escore HAS BLED
Hipertensão - PA sistólica >160 mmHg
Transplante renal prévio ou DRC EC >II
Bilirrubinas >2x LSN com TGO/TGP >3x LSN
AVE prévio
História prévia de anemia ou sangramento
RNI elevado
Idade >65 anos
Associação com antiplaquetários ou AINE
Uso de álcool ≥ 8 doses/semana

PA - pressão arterial; DRC EC II - doença renal crônica estágio clínico; TGO - transaminase glutâmico aspartato; TGP - transaminase glutâmico pirúvico; AVE - acidente vascular encefálico; RNI - razão normalizada internacional; AINE - antiinflamatório não-esteroidal.

ESTIMATIVA DO RISCO DE SANGRAMENTO CIRÚRGICO

Devemos classificar o procedimento cirúrgico como de baixo risco de sangramento (taxa de sangramento de 0% a 2%) ou não para o manejo perioperatório do uso de anticoagulantes. Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares, ortopédicos, urológicos, oncológicos da cabeça e pescoço ou com duração ≥ 45 minutos são procedimentos com alto risco de sangramento. Já procedimentos de baixo risco incluem aqueles com duração <45 minutos, procedimentos cutâneos, procedimentos clínicos gerais e alguns procedimentos oftalmológicos (7).

A classificação dos procedimentos mais comuns na prática clínica está presente na tabela 3, demais procedimentos podem ser consultados no apêndice on-line (8) publicado pelo *American College of Cardiology*. É importante ressaltar que há poucos estudos clínicos que definam o real risco de sangramento, sendo que a recomendação na maioria das vezes se baseia na opinião de especialistas. Pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos considerados de não baixo risco para sangramento, devem interromper o uso de anticoagulantes orais (6).

Tabela 3. Procedimentos cirúrgicos classificados conforme risco cirúrgico de sangramento

NÃO BAIXO RISCO	BAIXO RISCO
Traqueostomia	Ablação de Fibrilação Atrial
Cateterismo + angioplastia transfemural	Cateterismo + angioplastia transradial
Toracocentese	Broncoscopia sem biopsia
Biopsia pleural	Cirurgia de catarata
Biopsia renal	Artrocentese
Gastrostomia percutânea	Paracentese
Raqui anestesia	Cateter duplo J transuretral

QUANDO INTERROMPER O USO DO ANTICOAGULANTE

Estudo publicado em 2002 avaliando o risco de tromboembolismo após a suspensão da anticoagulação por curto período de tempo (30 dias) demonstrou que apenas 0,7% dos pacientes apresentaram evento tromboembólico com redução significativa de eventos hemorrágicos no perioperatório. Por isso de uma forma geral, na grande maioria das vezes é optado pela suspensão da anticoagulação. Cabendo apenas a uma minoria de casos a manutenção do anticoagulante (9).

A decisão de quando e como suspender a anticoagulação irá depender do tipo de medicamento utilizado por isso iremos discorrer separadamente sobre uso de Antagonistas da vitamina K (AVK) e anticoagulantes orais diretos (DOACs).

1. Pacientes utilizando AVK

Devemos interromper o uso do anticoagulante quando:

- Paciente apresentar alto risco de sangramento independentemente do risco cirúrgico
- Paciente com baixo risco de sangramento, porém submetido a procedimento cirúrgico de não baixo risco de sangramento.

Pacientes de baixo risco de sangramento, submetidos a procedimentos de baixo risco hemorrágico não devem suspender a medicação.

Para todos os pacientes em uso de AVK devemos mensurar a razão normalizada internacional (RNI) 5 a 7 dias antes do procedimento, inclusive para aqueles que não irão suspender a medicação. Em pacientes sem necessidade de suspender a anticoagulação, 24 horas antes do procedimento, devemos almejar RNI 2-3. Para aqueles que precisam suspender a medicação, o valor do RNI irá dizer com quanto tempo de antecedência devem ser suspensos, conforme apresentado no Fluxograma 1. Sempre devemos dosar novamente o RNI 24 horas antes do procedimento, caso este ainda esteja acima do alvo devemos considerar o uso de 2mg de vitamina K via oral (8).

2. Pacientes utilizando DOAC

Independentemente do risco cirúrgico ou risco individual de sangramento devemos sempre suspender a medicação. O tempo que a medicação deverá ser suspensa irá depender do NOAC utilizado e da função renal, conforme apresentado na **Tabela 4**. Em casos específicos, como em procedimentos neurocirúrgicos, deve ser suspenso com 4-5 dias de antecedência, visto a morbidade aumentada em casos de sangramento (8).

Tabela 4. Tempo de suspensão dos DOACs conforme risco de sangramento cirúrgico e função renal.

TFG (mL/min/1,73 m ²)	Não baixo risco de sangramento cirúrgico		Baixo risco de sangramento cirúrgico	
	DABIGRATANA	APIXABANA RIVAROXABANA	DABIGRATANA	APIXABANA RIVAROXABANA
<15	≥ 120 horas	≥ 72 horas	≥ 96 horas	≥ 48 horas
15-29			≥ 72 horas	≥ 36 horas
30-49	≥ 96 horas	≥ 48 horas	≥ 48 horas	≥ 24 horas
50-79	≥ 72 horas		≥ 36 horas	12- 24 horas
≥80	≥48 horas		≥ 24 horas	

QUANDO E COMO FAZER A PONTE COM HEPARINA

Uma vez feita a decisão sobre a suspensão do anticoagulante devemos desenvolver uma estratégia para minimizar risco tromboembólico do paciente e ao mesmo tempo diminuir o risco de sangramento cirúrgico. Como os DOACs apresentam tempo de meia vida curto eles dispensam a necessidade de realizar a ponte com heparina. Entretanto naqueles que fazem uso de AVK deve-se mensurar o risco tromboembólico versus risco de sangramento para avaliar a necessidade ou não de fazer a heparinização pré-procedimento (10).

Dois estudos clínicos randomizados avaliaram o uso de anticoagulantes parenterais no perioperatório. O primeiro, BRUISE CONTROL (Bridge or continue coumadin for deide surgery randomized controlled), evidenciou que em alguns procedimentos, como a implantação de marcapasso ou cardiodesfibrilador implantável (CDI), o uso ininterrupto de AVK traz menos risco de sangramento do que realizar a ponte HBPM (11). Enquanto o segundo, BRIDGE (Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation), mostrou que em pacientes com fibrilação atrial que fizeram a interrupção do uso de warfarina durante o período perioperatório e que não fizeram a ponte com HBPM, foi não inferior à aqueles que fizeram a ponte para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos, com redução do risco de eventos hemorrágicos (10). Baseado nestes estudos normalmente a ponte com heparina é realizada apenas em casos específicos, conforme apresentado no Fluxograma 2. Importante ressaltar que uma vez optado por realizar a ponte com heparina, esta deve ser utilizada antes do procedimento e na reintrodução da anticoagulação.

A heparinização pode ser realizada com Heparina não fracionada endovenosa (HNF-EV) ou com a heparina de baixo peso molecular (HBPM). Informações sobre dosagem, quando iniciar e suspender seu uso estão presentes na Tabela 5 (10).

Tabela 5. Orientações e esquema de uso de heparina para realização de ponte periprocedimento

Dose	HNF EV	HBPM (Enoxaparina)
	Ataque 80 U/kg EV + 18 U/kg/h EV em BI	1 mg/kg 12/12h
Quando utilizar	TFG <30 mL/min/1,73m ²	TFG >30 mL/min/1,73m ²
Quando iniciar	2-3 dias após suspensão da varfarina ou RNI <2	2-3 dias após suspensão da varfarina ou RNI <2
Quando interromper	4-6 horas antes do procedimento	24 horas antes do procedimento

BI - bomba de infusão (1 ampola de heparina [25000U/5ml] + 245 ml SF0,9% - concentração de 100U/ml); HNF EV - heparina não fracionada endovenosa; HBPM - heparina de baixo peso molecular; TFG - taxa de filtração glomerular; RNI - razão normalizada internacional.

QUANDO REINICIAR A ANTICOAGULAÇÃO O PROCEDIMENTO

Após o procedimento, uma vez atingida a hemostasia correta, sem sinais de sangramento ativo, a anticoagulação deve ser reiniciada na mesma dose anteriormente utilizada. O tempo para se reiniciar a anticoagulação irá depender do procedimento realizado e nas intercorrências durante e pós-procedimento. Nos casos de baixo risco cirúrgico de sangramento, homeostasia adequada, ausência de complicações durante procedimento, ausência de procedimento neurológico ou neuroaxial a anticoagulação tanto com ANK ou DOACs pode ser reiniciada 24 horas após o procedimento. Se houver a presença de qualquer um dos fatores citados anteriormente devemos reiniciar a anticoagulação após 48-72 horas (Fluxograma 3) (12).

CONCLUSÃO

O manejo da anticoagulação no perioperatório de pacientes com FA não valvar é desafiador, pois a sua interrupção pode ocasionar fenômenos tromboembólicos e sua continuidade pode causar eventos hemorrágicos catastróficos. Os fluxogramas apresentados neste artigo servem para auxiliar neste manejo, porém sempre devemos individualizar cada caso. Resumidamente, quase sempre iremos interromper o uso da anticoagulação, pois a ocorrência de eventos tromboembólicos é baixa, e apenas em casos selecionados faremos o uso de ponte com anticoagulantes parenterais, visto que este aumenta a incidência de eventos hemorrágicos e nem sempre reduz a incidência de fenômenos tromboembólicos.

REFERÊNCIAS

1. Flaker GC, Theriot P, Binder LG, et al. *Management of periprocedural anticoagulation: a survey of contemporary practice.* J Am Coll Cardiol, 2016, 217-26.
2. Magalhães LP, Figueiredo MJO, Cintra FD, et al. II Diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2016.
3. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the *Fluxograma 2. Fluxograma de quando fazer ponte com heparina em pacientes anticoagulados com AVK* J. J Am Coll Cardiol.
4. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. *Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study.* 2012, 33.
5. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S, et al. *The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRIDging REgistRy (BORDER).* Thromb Haemost. 2012, 108. 65-73.
6. Spyropoulos AC, Douketis JD. *How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery.* Blood, 2012, 2954-62.
7. Douketis¹, James D. *Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach.* Blood. 2011.
8. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. , 2017, 871-89.
9. Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. *Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy.* Arch Intern Med, 2008,(168) 63-69.
10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. *Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation.* N Engl J Med, 2015, (373) 823-33.
11. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. *Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation.* N Engl J Med, 2015.
12. Wysokinski WE, McBane RD, Daniels PR, et al. *Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation.* Mayo Clin Proc, 2008.

FLUXOGRAMA

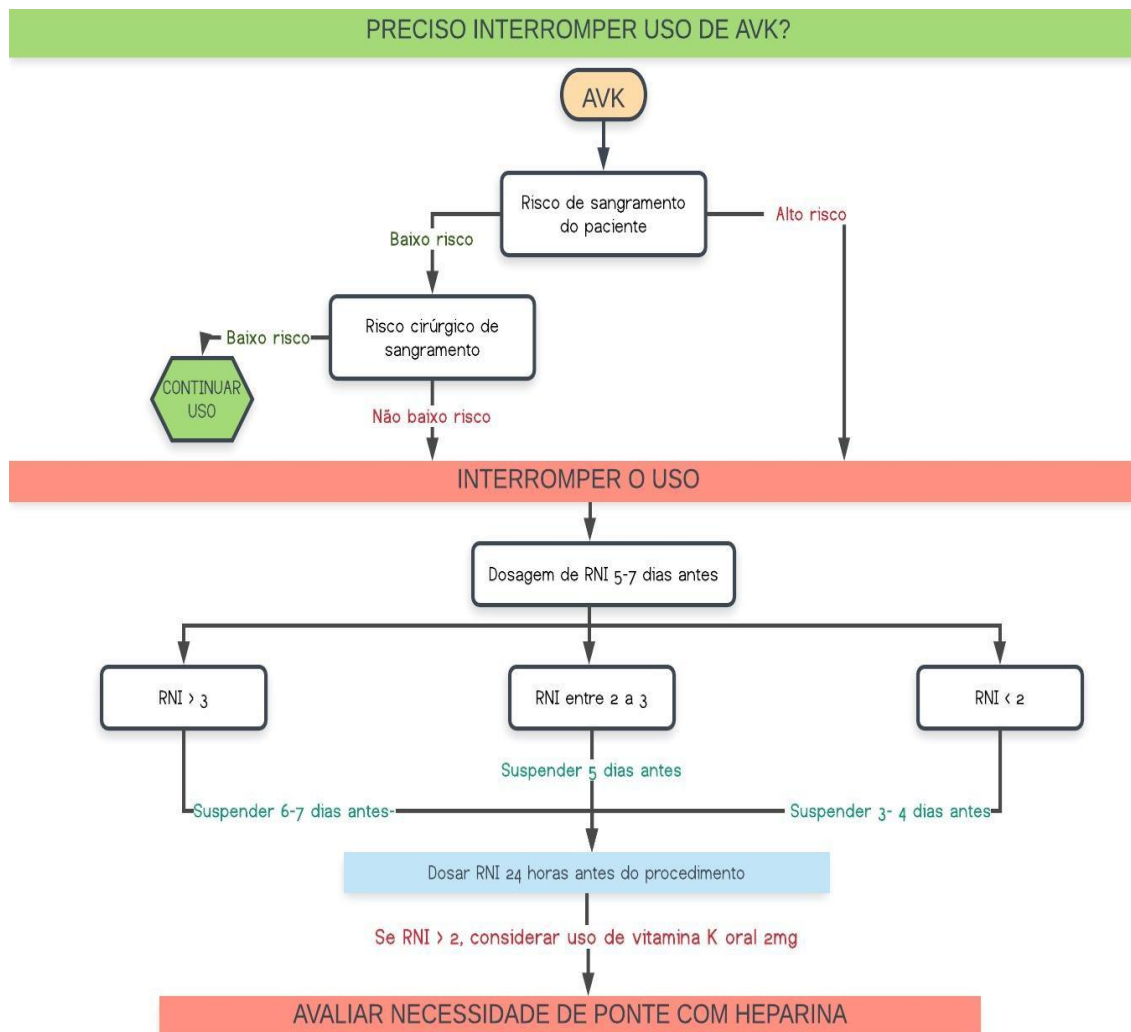


Figura 1. Fluxograma de interrupção dos antagonistas de vitamina K no período perioperatório

FLUXOGRAMA

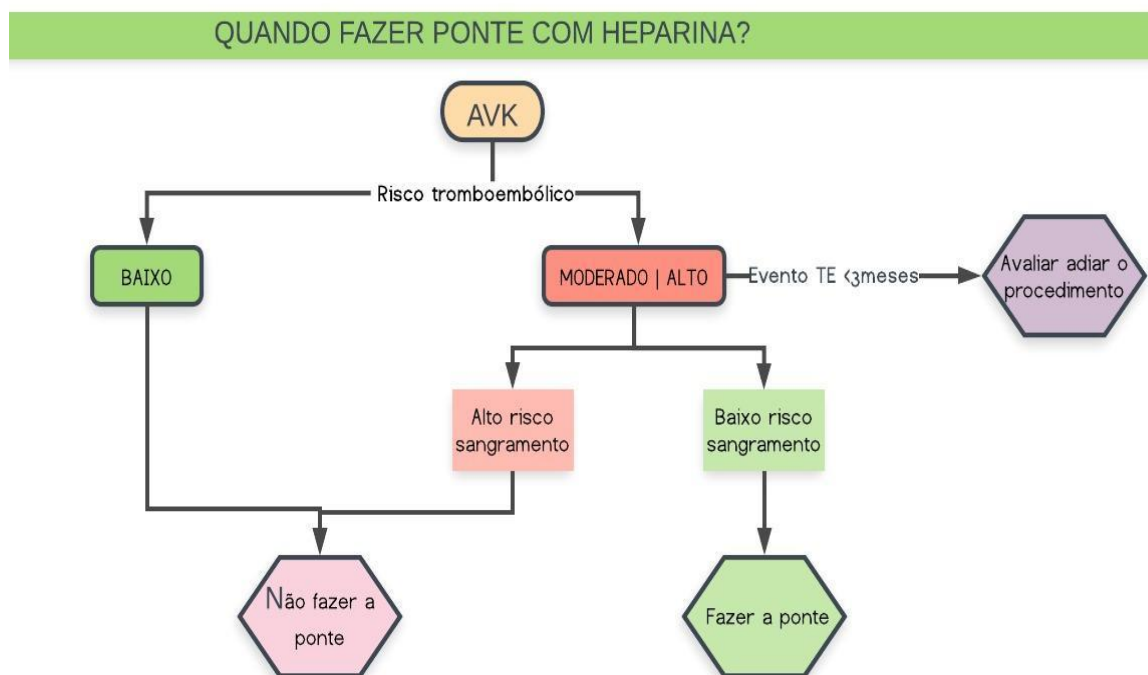


Figura 2. Fluxograma de uso de ponte com heparina na vigência de suspensão de antagonistas de vitamina K.

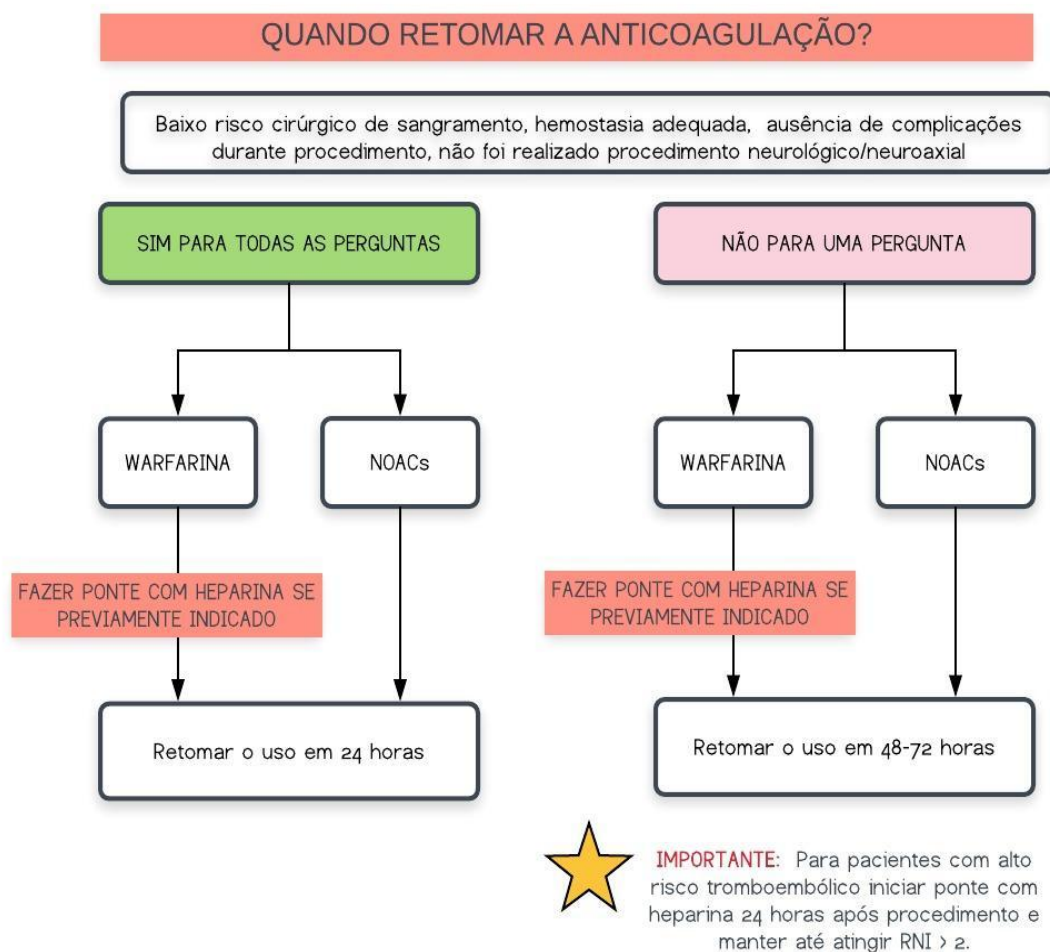


Figura 3. Fluxograma de retorno da anticoagulação via oral pós procedimento cirúrgico.

PROTÓCOLOS CLÍNICOS

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ANGINA ESTÁVEL
PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF STABLE ANGINA

Pedro Henrique Pedruzzi Segato¹. Orientador: Gustavo Lenci Marques²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Professor do Departamento de Clínica Médica da UFPR e Médico Preceptor da Residência de Clínica Médica e Cardiologia do Hospital de Clínicas da UFPR

Contato / Mail to:

Pedro Henrique Pedruzzi Segato – segatopedro@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A *angina pectoris* crônica estável é a manifestação mais comum da doença coronariana. Globalmente, a doença arterial coronariana (DAC) é responsável pelo maior número de mortes e deve se manter nesse posto nos próximos 20 anos. A cada ano, aproximadamente 3,8 milhões de homens e 3,4 milhões de mulheres morrem de DAC¹ e estima-se que em 2020 essa doença seja responsável por 11,1 milhões de morte mundialmente². Aproximadamente 50% dos pacientes que tem DAC apresentam-se inicialmente com angina, e esta, quando presente, praticamente dobra o risco de eventos cardiovasculares maiores. História típica de angina estabelece o diagnóstico de cardiopatia isquêmica até que se prove o contrário, e pode ser realizado de maneira altamente confiável com base na anamnese, exame físico e/ou exames complementares. O diagnóstico de DAC deve ser procurado em paralelo ao início de terapias preventivas e manejo dos sintomas clínicos. Tais terapias são essenciais mesmo em pacientes ainda com diagnóstico incerto. Uma vez diagnosticado DAC em um paciente, medidas não farmacológicas e farmacológicas devem ser prontamente iniciadas. Os objetivos do tratamento medicamentoso da DAC incluem: (1) Prevenir infarto do miocárdio e reduzir mortalidade; (2) Reduzir os sintomas e ocorrência da isquemia miocárdica, melhorando a qualidade de vida do paciente. A terapia farmacológica é baseada no uso de medicamentos de ação antiangionasa (sintomas) e medicações vasculoprotetoras ou modificadoras de doença. As primeiras também aumentam o tempo de exercício, sintomas e reduzem isquemia, mas não previnem infarto agudo do miocárdio (IAM) ou morte, enquanto as segundas, estabilizam a placa aterosclerótica, reduzem mortalidade e risco de infarto. Sempre deve-se iniciar o tratamento com medicamentos que reduzam a morbimortalidade e associar, se necessário, medicamentos que controlem a angina e isquemia miocárdica.

TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

A terapia hipolipemiante é fundamental em pacientes com DAC. Pacientes com angina estável e muito alto risco cardiovascular devem ser tratados com alvo de colesterol LDL <50mg/dl e não-HDL <80 mg/dl. Para aqueles com risco alto, o alvo do LDL passa a ser <70 mg/dl e colesterol não-HDL <100 mg/dl³, utilizando-se, preferencialmente, atorvastatina 40-80 mg/dia e rosuvastatina 20-40 mg/dia. A combinação de sinvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg, testada no estudo IMPROVE-IT⁴, provou reduzir IAM não-fatal e AVC isquêmico, sem, no entanto, reduzir mortalidade. O ezetimibe atua inibindo a absorção do colesterol nas vilosidades intestinais e possui ação sinérgica intensa com as estatinas e é uma opção terapêutica para pacientes com intolerância completa ou às altas doses dessas drogas. A única dose recomendada do ezetimibe é a de 10 mg/dia.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECAs)

A administração de IECA reduz eventos cardíacos, mortalidade cardiovascular por todas as causas em pacientes com fatores de risco para e/ou com diagnóstico de DAC. Tal benefício foi demonstrado em ensaios clínicos com pacientes assintomáticos com fração de ejeção (FE) reduzida e indivíduos com disfunção ventricular pós-IAM, pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e em pacientes diabéticos⁵. O mecanismo de ação dos IECAs baseia-se na melhora da perfusão subendocárdica, da estabilização da placa aterosclerótica e melhora do perfil hemodinâmico.

O estudo HOPE⁶ e EUROPA⁷ demonstraram que os IECAs são efetivos em reduzir eventos cardiovasculares em pacientes com alto risco cardiovascular. Por outro lado, o estudo PEACE⁸ falhou em demonstrar benefícios nesses pacientes. A redução de eventos cardiovasculares foi corroborada por uma meta-análise realizada com esses 3 estudos em pacientes portadores de DAC⁹. No entanto, uma meta-análise publicada em 2014 tornou controverso a evidência de que os IECAs reduzem mortalidade nesses

pacientes¹⁰. De qualquer forma, os benefícios dos iECAs são expressivos como classe e a Sociedade Brasileira de Cardiologia os recomenda como primeira linha⁵.

Por outro lado, os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) não demonstraram superioridade em relação aos iECAs nos ensaios clínicos^{11,12}. Provavelmente apresentam benefícios semelhantes em pacientes com DAC estável, mas ainda prefere-se o uso dos iECAs em detrimento dos BRAs devido à forte evidência clínica em demonstrar benefício contra placebo, fato esse não corroborado em estudos com o uso de BRAs. No entanto, discute-se que na época em que tais estudos foram conduzidos as terapias para prevenção primária e secundária eram discrepantes, o que talvez tenha sido responsável pelos diferentes resultados¹³.

De qualquer forma, tais medicações podem ser rotineiramente utilizadas em substituição aos iECAs caso estes não sejam tolerados (ex: tosse, angioedema).

ASPIRINA (AAS)

Em pacientes com suspeita de DAC, terapias preventivas como aspirina devem ser iniciadas imediatamente caso ainda não estejam em uso. Esse fármaco atua por meio da inibição irreversível da ciclo-oxigenase (COX)-1 com consequente bloqueio do tromboxano-A₂. A evidência para o uso de AAS em pacientes com alto risco cardiovascular é consolidada por diversos ensaios clínicos. A meta-análise *Anti-thrombotic Trialists' Collaboration*¹⁴ mostrou que o AAS reduziu o risco de eventos cardiovasculares adversos em 33% em pacientes com DAC estável quando comparado ao placebo ou outros antiagregantes plaquetários. Assim, o uso da aspirina é recomendado para todos os pacientes com DAC. A redução de eventos é similar para doses de 75 mg-325 mg por dia. Logo, deve-se usar a menor dose possível a fim de minimizar o risco de sangramento.

ANTIAGREGANTES / ANTICOAGULANTES

Outra droga usada como vasculoprotetora em pacientes com DAC é o clopidogrel. Atua como antagonista da ativação plaquetária mediada pela adenosina difosfato (ADP), reduz o nível de fibrinogênio circulante e bloqueia parcialmente os receptores de glicoproteína IIb/IIIa, impedindo sua ligação ao fibrinogênio e ao fator de *Von Willebrand*. Em pacientes com DAC estável isoladamente, a adição de clopidogrel à aspirina não reduziu eventos cardiovasculares maiores (MACE), conforme demonstrado pelo estudo CHARISMA¹⁵, e aumentou risco de sangramento. Também, o clopidogrel foi comparado ao AAS no estudo CAPRIE¹⁶ sem demonstrar superioridade. Vale salientar que em pacientes com evento cardiovascular prévio, e que se mantêm sintomáticos, pode-se considerar o uso associado de AAS e clopidogrel conforme demonstrado por uma subanálise do estudo CHARISMA¹⁷.

Dessa forma, o uso do Clopidogrel 75 mg/dia em pacientes com DAC fica reservado para pacientes que não toleram a aspirina, para pacientes que tiveram um evento coronariano agudo e em pacientes submetidos a um implante de stent, por pelo menos 30 dias em associação ao AAS.

O ticagrelor e o prasugrel foram testados em pacientes com DAC e são indicados principalmente em associação ao AAS pós-IAM^{18,19}.

A varfarina geralmente é tão eficaz quanto o AAS para prevenção de eventos em pacientes com angina e é preferível em pacientes com DAC e FA concomitante. A terapia combinada de AAS + varfarina foi superior à aspirina isolada em pacientes com alto risco cardiovascular para prevenção de IAM e mortalidade²⁰, mas deve ser ponderado o aumento do risco de hemorragia com tal terapia. Dessa forma, a diretriz da SBC restringe o uso de anticoagulantes para pacientes com alto risco trombótico (episódios repetidos de AVC ou evento periférico), especialmente pós-IAM e como substituto ao AAS na total intolerância dessa última, do mesmo modo que o são os outros antiagregantes plaquetários, com dose otimizada para atingir um alvo de RNI entre 2,0 - 3,0.

ANTIANGINOSOS / ANTI-ISQUÊMICOS

Terapias antianginosas com efeito a longo prazo devem ser iniciadas em pacientes sintomáticos, com atenção especial para os níveis de pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) ao repouso. Em pacientes com angina estável, os β -bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio (BCCs) e nitratos de ação prolongada parecem ter um perfil de segurança similar, exceto para os BCCs de ação rápida. A terapia antianginosa deve ser sempre individualizada, levando em conta o efeito fisiológico e efeitos colaterais da droga, bem como as condições coexistentes de cada paciente. No mundo, as diretrizes têm recomendado que possivelmente a terapia medicamentosa ideal para angina seja combinar duas terapias de diferentes classes, com possível efeito sinérgico entre elas⁵.

β -BLOQUEADORES

São os fármacos de primeira escolha para pacientes com angina por conta de evidências demonstrando redução da mortalidade em pacientes pós-IAM e em pacientes com FE reduzida²¹. São responsáveis pelo bloqueio da ligação de catecolaminas ao receptor β -adrenérgico, reduzem a FC, a atividade ectópica ventricular e a contratilidade miocárdica, reduzindo o trabalho do miocárdio e a demanda de oxigênio pelo mesmo, bem como reduzem isquemia e sintomas anginosos. Tais medicações aumentam o limiar isquêmico do paciente e retardam ou evitam o início de angina com exercício. Reduzem eventos cardíacos e mortalidade pós-IAM em aproximadamente 13%²¹, mas não foi demonstrado tal efeito em pacientes portadores de DAC estável isoladamente^{22,23}. Podem ser utilizados sozinhos ou em combinação com outros antianginosos. Todos os β -bloqueadores parecem ser igualmente eficazes em pacientes com DAC, mas características como atividade simpaticomimética intrínseca, lipossolubilidade e cardiosseletividade os diferenciam, e devem ser levadas em conta juntamente com as doenças concomitantes do paciente com DAC²⁴. A FC alvo deve ser entre 50-60 bpm, conforme tolerado pelo paciente. Provaram ser melhores que os BCCs em estudos clínicos no que tange ao controle sintomático e tempo de exercício²⁵.

Portanto, são agentes de primeira linha em pacientes com DAC sem IAM prévio e/ou disfunção ventricular e para pacientes com DAC e IAM prévio com disfunção ventricular até após 2 anos do evento. Algumas medicações passíveis de uso e suas doses, respectivamente, são: propranolol 40-240 mg/dia, atenolol 25-100 mg/dia, metoprolol 50-200 mg/dia e bisoprolol 5-20 mg/dia. Deve-se iniciar a terapia em baixas doses e titulá-las até atingir-se o alvo terapêutico, uma vez que doses maiores são responsáveis por menor número de sintomas de angina e maior tempo de exercício, também com menor depressão do segmento ST no teste de esforço (TE)²⁶. Porém, alguns pacientes podem manifestar alívio dos sintomas utilizando apenas doses mínimas de β -bloqueadores. São contraindicados na presença de angina vasoespástica, pois têm tendência em produzir vasoespasm coronariano por meio de atividade não oposta em receptores alfa.

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO

Os bloqueadores de canais de cálcio reduzem pós-carga, possuem efeito inotrópico negativo (ditiazem e verapamil), diminuem o trabalho do miocárdio e a demanda miocárdica de oxigênio. Também reduzem resistência vascular coronariana e inibem o vasoespasm arterial, impedindo a contração do músculo liso arterial coronariano. Os BCCs dihidropiridínicos, como o anlodipino, possuem maior efeito sobre o músculo liso vascular coronário e periférico, sendo ótima opção para pacientes hipertensos com angina.

Comparativamente, os BCCs foram igualmente eficazes aos β -bloqueadores em ensaios clínicos randomizados no que diz respeito ao tempo de início da angina, tempo de depressão do segmento ST durante exercício, isquemia silenciosa e sintomatologia²⁷. Como não demonstraram redução de mortalidade pós-SCA, ou redução de mortalidade na DAC estável, o uso dessas medicações fica reservado para pacientes que não toleram β -bloqueadores, que necessitam de farmacoterapia adicional para controlar os sintomas ou que possuem angina vasoespástica²⁸. Não é recomendado a associação de BCCs não-dihidropiridínicos com β -bloqueadores por risco de bradicardia sintomática assim como não se deve usar preparados farmacológicos de ação curta em pacientes com DAC estável pois aumentam risco de infarto e, se usados em altas doses, aumentam mortalidade²⁹. As doses sugeridas dessas medicações são: anlodipino 5-10 mg/dia, nifedipino (ação longa) 30-60 mg/dia, diltiazem 90-480 mg/dia e verapamil 80-240 mg/dia.

NITRATOS

Os nitratos são amplamente prescritos e eficazes quando ministrados por via oral, sublingual ou topicamente. Atuam como vasodilatadores diretos do músculo liso vascular relaxando a musculatura lisa vascular coronariana, reduzindo a pós-carga e promovendo venodilatação. Esses efeitos reduzem angina, melhoram o fluxo coronariano e diminuem a pré-carga, com consequente redução na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, redução da tensão parietal e demanda de oxigênio subendocárdica. Em pacientes com DAC, aumentam a tolerância ao exercício, tempo de aparecimento de angina, e aumentam o tempo para depressão do segmento ST no teste de esforço³⁰.

Os nitratos de ação rápida (sublingual ou spray) exercem seus efeitos em 1-3 minutos após sua dissolução, e seus efeitos prologam-se por 30-45 minutos. São a primeira opção para alívio de crises anginosas, e devem ser prescritos a todos os pacientes com DAC, mesmo que exista apenas uma suspeita clínica da doença. Orienta-se que o paciente fique na posição sentada ao fazer uso dessas medicações devido ao risco de hipotensão e/ou síncope e que procure ajuda médica caso a dor não seja aliviada após uso de três doses da medicação. Também, podem ser usados profilaticamente diante de situações sabidamente provocadoras de angina, como exercícios físicos, estresse emocional, relações sexuais e exposição ao frio³⁰.

Nitratos de ação longa são frequentemente associados aos β -bloqueadores e BCCs, promovendo efeito antianginoso aditivo. Frequentemente induzem à taquifilaxia. Para evitá-la, orienta-se um tempo de 14 horas diariamente livre de nitrato (prescrição assimétrica, com horário de tomadas sugerido às 8, 13 e 18 horas³⁰) pois quando usados continuamente por 17-24 horas perdem sua ação vasodilatadora, podendo reduzir a capacidade de exercício e aumentar as crises de angina.

Não devem ser usados em concomitância aos inibidores da fosfodiesterase como sildenafil, vardenafil e tadalafil. Indica-se o uso de nitratos para pacientes com angina não controlada por outros agentes antianginosos e para pacientes com angina vasoespástica em associação com bloqueadores de canais de cálcio, se necessário, para alívio sintomático. As formulações mais utilizadas no Brasil são: propatilnitrato 10-40 mg ao dia; dinitrato de isossorbida 20-120 mg/dia e mononitrato de isossorbida 30-120 mg/dia, divididas em 2-3 tomadas ao dia, iniciando-se em baixas doses e titulando-as conforme necessidade.

TRIMETAZIDINA

A Trimetazidina é uma medicação que possui efeito anti-isquêmico sem qualquer efeito hemodinâmico associado. Atua ao nível dos canais de ATP e da fosfocreatina, preservando seus níveis intracelulares, reduz a acidose, sobrecarga de cálcio e o acúmulo de radicais livres induzidos pela isquemia, além de preservar as membranas celulares. Pode ser utilizada em monoterapia ou em associação com outros agentes.

A associação com outros agentes foi superior à monoterapia e seus efeitos como monoterapia foram similares aos da monoterapia com BCCs ou β -bloqueadores em pacientes com DAC estável³¹. Em pacientes com IC, associado à terapia otimizada, reduziu mortalidade global e cardiovascular³². Um trabalho sul-coreano demonstrou redução de eventos cardiovasculares em pacientes em uso de trimetazidina vs tratamento convencional pós-IAM³³, porém, mais ensaios clínicos são necessários para confirmar tal hipótese.

Portanto, recomenda-se utilizar a trimetazidina em pacientes com DAC sintomática isoladamente ou em associação a outros agentes antianginosos. Deve-se ter cuidado com seu uso em pacientes com doença renal crônica e idosos. A dose recomendada é de 35mg-70mg/dia, a ser ingerido durante as refeições.

IVABRADINA

A ivabradina é um inibidor específico da corrente I_f no nó sinusal. Mostrou-se especialmente benéfica em pacientes com disfunção ventricular (FE < 40%) e FC > 70 bpm, a despeito do uso de β -bloqueadores, por seu efeito exclusivamente redutor da FC, sem afetar quaisquer outros parâmetros hemodinâmicos. Nesse grupo de pacientes, reduziu ocorrência de IAM e necessidade de revascularização e hospitalização, corroborando seu uso clínico³⁴. Nos outros grupos estudados, não mostrou redução de desfechos. Possui efeito em repouso e ao exercício. Também foi demonstrado melhora no tempo de angina, maior capacidade funcional e maior tempo para depressão do segmento ST no TE em pacientes com DAC que não estavam em uso de terapia antianginosa de base.

Porém, um estudo realizado com 19.102 pacientes demonstrou aumento da mortalidade e IAM não-fatal em um subgrupo específico de pacientes com angina crônica (classe > II na escala da *Canadian Cardiovascular Society*) quando comparada ao placebo³⁵, apesar de não haver uma explicação clara para tal acontecimento. Também aumentou o risco de fibrilação atrial (FA) em pacientes com DAC, limitando seu uso apenas para pacientes que se encontram em ritmo sinusal.

Dessa forma, não se recomenda o uso isolado de ivabradina para tratamento da angina na ausência de IC (*off-label*). Pode ser usada isoladamente em pacientes que não toleram β -bloqueadores e naqueles com DM, bem como associada aos β -bloqueadores. A dose recomendada é de 10-15 mg/dia (ajuste a cada 2 semanas) a ser tomada junto com alimentos. Se o paciente exibir sinais ou sintomas de bradicardia, reduzir a dose para 2,5 mg de 12/12 horas. Pode ser descontinuada se não houver melhora após 3 meses de uso ou se houver relato de fosfenos por inibição parcial dos canais I_h retinianos (principal efeito colateral).

RANOLAZINA

A ranolazina (derivado da piperazina) é considerada um antianginoso de ação metabólica. Sabe-se que a corrente de sódio é ativada em situações de isquemia, levando a uma sobrecarga de cálcio intracelular no tecido isquêmico, com aumento da rigidez da parede ventricular, redução da complacência e compressão dos capilares. Assim, a ranolazina atua por redução da sobrecarga de cálcio intracelular em miócitos isquêmicos, inibindo a entrada de sódio tardia (efeito principal), também com ação no aumento do metabolismo da glicose em relação aos ácidos graxos. Advém desse efeito uma menor tensão na parede do VE e na demanda miocárdica de oxigênio, reduzindo assim, a isquemia e a angina.

Aumenta a tolerância ao exercício, reduz os episódios de isquemia recorrente, tem benefício antianginoso adicional em pacientes em uso de β -bloqueadores ou BCCs, reduz o consumo de nitratos e foi eficaz também em monoterapia³⁶. Vale ressaltar que essa droga não altera a FC e a PA, e deve ser considerada uma alternativa de primeira escolha, portanto, em pacientes com FC e pressão arterial sistólica baixas. Também reduz a hemoglobina glicada (HbA1c) em pacientes diabéticos³⁷ e reduz eventos arritmicos pós-SCA, em particular taquicardia ventricular e FA³⁸. Geralmente, a ranolazina é usada em associação aos β -bloqueadores ou em pacientes que não podem recebê-los. Deve-se ter cautela em pacientes com intervalo QT alongado devido ao seu efeito prolongador nesse segmento eletrocardiográfico, apesar de não ter aumentado a incidência de arritmias nos estudos realizados^{38,39}. Inclusive, as taxas de arritmia significantes em pacientes com infarto sem supra de segmento ST foi menor em pacientes que estavam em uso de ranolazina vs placebo, sugerindo que o prolongamento do intervalo QT não seja uma preocupação³⁹.

Além disso, por ser metabolizada no citocromo CYP3A4, deve-se ter atenção com interações farmacológicas. Outros efeitos colaterais relatados são: vertigem, náusea e constipação. A dose inicial é de 500mg 12/12 horas, podendo ser escalonada para 1000mg 12/12 horas de acordo com os sintomas do paciente (fármaco ainda indisponível no Brasil).

ALOPURINOL

O alopurinol é um inibidor da xantina oxidase que possui efeito antianginoso. O mecanismo de ação proposto inclui um decréscimo na demanda miocárdica por oxigênio e melhora na função endotelial vascular. Foi estudado na dose de 600 mg/dia, mostrando aumento do tempo para depressão do segmento ST e para aparecimento da angina⁴⁰. Seu uso pode ser considerado em pacientes com angina estável sintomática em uso de terapia antianginosa maximamente tolerada.

NICORANDIL

O nicorandil é um nitrato derivado da nicotinamida que possui duplo mecanismo de ação: ativa canais de potássio e também relaxa musculatura lisa, causando vasodilatação e redução da pré-carga. Também reduz pós-carga e atua em favor da expressão da óxido nítrico sintetase no endotélio. Em estudos contra placebo, o nicorandil demonstrou melhor tolerância ao exercício e aumento do tempo para depressão do segmento ST durante o TE, e provou ter efeito antianginoso similar aos β -bloqueadores, nitratos de ação longa e BCCs⁴¹. Um único estudo mostrou redução de eventos combinados (hospitalização por angina, IAM e morte), sem redução sobre os eventos morte e IAM quando analisados isoladamente⁴².

Atenção deve ser dada para uma carta da Agência Regulatória de Medicamentos e Produtos de Saúde que alertou para o risco de lesões de pele, mucosa e ulceração ocular relacionadas ao nicorandil, com melhora desses efeitos após descontinuação imediata do seu uso. A dose recomendada é a de 10-20 mg 2 vezes ao dia. Por ora, esse fármaco ainda não se encontra disponível no Brasil.

TERAPIAS PARA O FUTURO

Muitas medicações têm sido recentemente estudadas no cenário da doença coronariana estável a fim de se alcançar redução do risco cardiovascular. Dignos de nota, destacam-se os recentes estudos: CANTOS⁴³, COMPASS⁴⁴ e FOURIER⁴⁵. Tais

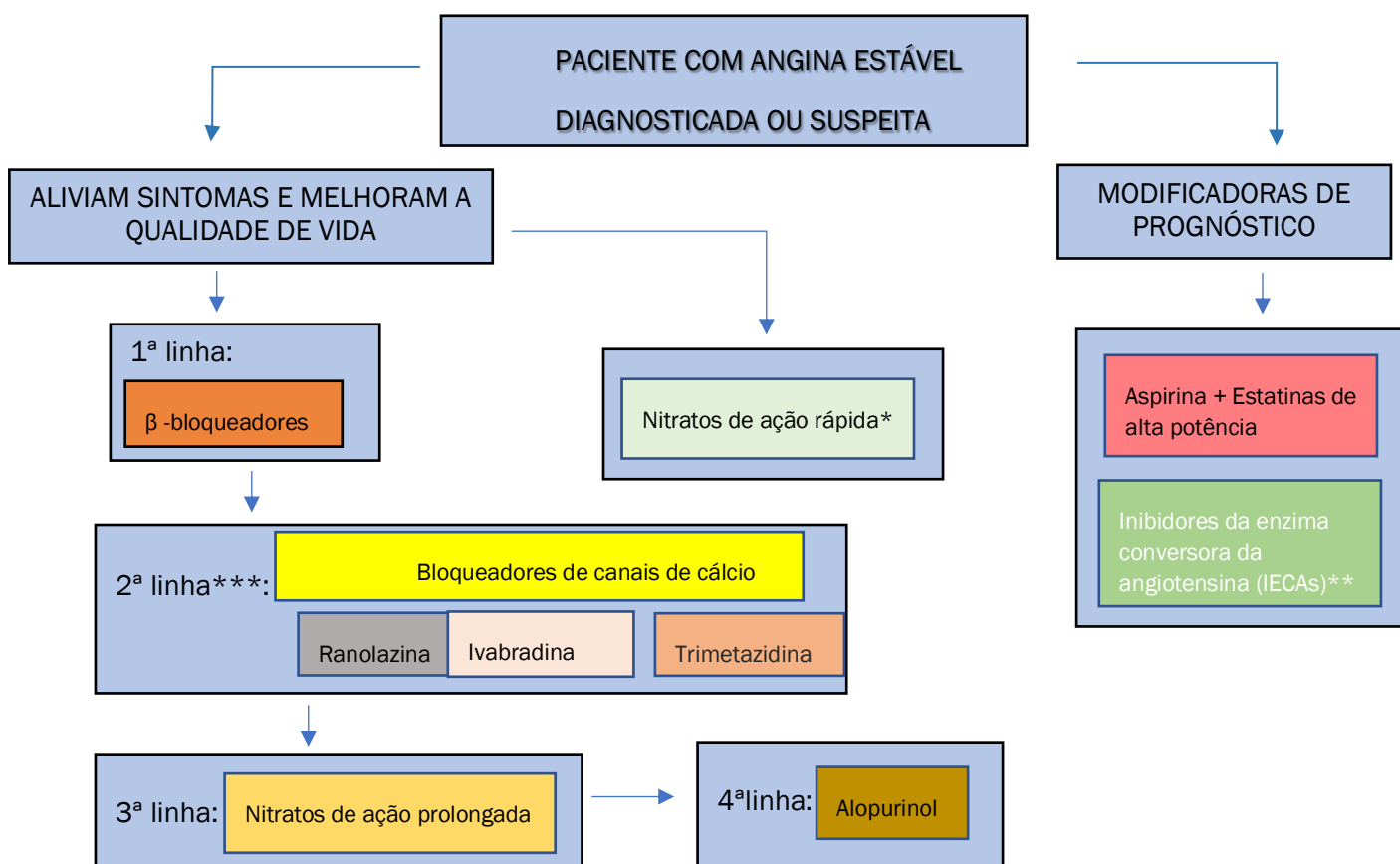
estudos analisaram, respectivamente, o uso do canakinumab, rivaroxabana e evolocumab em pacientes portadores de DAC estável e alto risco cardiovascular, evidenciando uma redução estatisticamente significativa de eventos cardiovasculares nesses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- WHO. The global burden of disease: 2004 update.
- 2- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006 Nov;3(11):e442
- 3- Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109 (2.Supl.1): 1-76.
- 4- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97.
- 5- Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(2Supl.2): 1-59.
- 6- The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342: 145-153
- 7- The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003; 362: 782-788
- 8- The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351:2058-68
- 9- Yusuf S, Pogue J (2005) ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:937-939, author reply 937-939]
- 10- Sorbets, E., Labreuche, J., Simon, T., Delorme, L., Danchin, N., Amarenco, P., ... Steg, P. G. (2014). Renin-angiotensin system antagonists and clinical outcomes in stable coronary artery disease without heart failure. *European Heart Journal*, 35(26), 1760-1768.
- 11- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-1559.
- 12- Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. (2004). *New England Journal of Medicine*, 350(2), 203-203.
- 13- Bangalore, S., Fakheri, R., Toklu, B., Ogedegbe, G., Weintraub, H., & Messerli, F. H. (2016). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in Patients Without Heart Failure? Insights From 254,301 Patients From Randomized Trials. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(1), 51-60.
- 14- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86.
- 15- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17
- 16- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
- 17- Bhatt D.L., Flather M.D., Hacke W., et al. (2007) Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol.* 49:1982-1988
- 18- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.*
- 19- Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., ... Antman, E. M. (2007). Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*, 357(20), 2001-2015.
- 20- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA.* 1999;282(21):2058-67
- 21- Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. β -blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:247.
- 22- Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308:1340.
- 23- Motivala AA, Parikh V, Roe M, et al. Predictors, Trends, and Outcomes (Among Older Patients ≥ 65 Years of Age) Associated With Beta-Blocker Use in Patients With Stable Angina Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the NCDR Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9:1639.
- 24- Kannam P, Joseph. Beta blockers in the management of stable ischemic heart disease. UpToDate. 2018. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/beta-blockers-in-the-management-of-stable-ischemic-heart-disease>.
- 25- Uusitalo, A., Arstila, M., Bae, E. A., Härkönen, R., Keyriläinen, O., Rytönen, U., Wendelin, H. (1986). Metoprolol, nifedipine, and the combination in stable effort angina pectoris. *The American Journal of Cardiology*, 57(10), 733-737
- 26- Jackson G, Schwartz J, Kates RE, et al. Atenolol: once-daily cardioselective beta blockade for angina pectoris. *Circulation* 1980; 61:555.
- 27- Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. Long-acting calcium antagonists in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122:356.
- 28- Kannam P, Joseph. Calcium channel blockers in the management of stable angina pectoris. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/calcium-channel-blockers-in-the-management-of-stable-angina-pectoris>
- 29- Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92:1326.
- 30- Kannam P, Joseph. Nitrates in the management of stable angina pectoris. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/nitrates-in-the-management-of-stable-angina-pectoris>
- 31- Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD003614.
- 32- Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, Chierchia SL. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82(7):898-901.
- 33- Kim JS, Kim CH, Chun KJ, Kim JH, Park YH, Kim J, et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(12):915-22
- 34- Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9641):807-16.
- 35- Fox, K., Ford, I., Steg, P. G., Tardif, J.-C., Tendera, M., & Ferrari, R. (2014). Ivabradine in Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 371(12), 1091-1099.
- 36- Manolis, A. J., Poulimenos, L. E., Ambrosio, G., Kallistratos, M. S., Lopez-Sendon, J., Dechend, R., Camm, A. J. (2016). Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *International Journal of Cardiology*, 220, 445-453.
- 37- Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. *Circulation* 2009;119:2032-2039

- 38- Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Ranolazine: an antianginal drug with antiarrhythmic properties. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:815–27
- 39- Morrow, D. A. (2007). Effects of Ranolazine on Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes The MERLIN-TIMI 36 Randomized Trial. *JAMA*, 297(16), 1775.
- 40- Noman, A., Ang, D. S., Ogston, S., Lang, C. C., & Struthers, A. D. (2010). Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *The Lancet*, 375(9732), 2161–2167.
- 41- Nicorandil for angina - an update. (2003). *Drug and Therapeutics Bulletin*, 41(11), 86–88
- 42- The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-75
- 43- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 337:1119-1131
- 44- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1319-1330
- 45- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722

FLUXOGRAMA



* Para todos os pacientes. Orientar procura ao serviço de emergência se ausência de melhora após a 3ª dose

**Para portadores de HAS

*** Podem ser usados em associação aos β-bloqueadores e/ou entre si.

Figura 1. Fluxograma de manejo farmacológico da angina estável.

ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

ANTIPLATELET THERAPY

Thyago Nasser Tümmeler¹. Orientador: Gustavo Lenci Marques²

1. Residente em Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Médico Cardiologista e Professor do Departamento de Clínica Médica da UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Thyago Nasser Tümmeler - thyago_nasser@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Ainda na década de 80, o primeiro ensaio clínico randomizado estabeleceu a superioridade da dupla antiagregação plaquetária (DAPT) sobre a anticoagulação em paciente submetidos à intervenção coronariana percutânea (ICP). Desde então, baseado em mais de trinta e cinco ensaios clínicos randomizados, incluindo mais de 225.000 pacientes, a dupla antiagregação plaquetária se tornou um dos tratamentos mais investigados na medicina cardiovascular. Não à toa, visto que estatísticas apontam para estimativas em torno de 1,4 e 2,2 milhões de pacientes/ano com indicação para dupla antiagregação após ICP ou infarto agudo do miocárdio (IAM), respectivamente¹.

No entanto, mesmo após extensa bibliografia, a duração da dupla antiagregação plaquetária e sua associação com anticoagulantes ainda permanece como um desafio para alguns grupos populacionais¹, bem como sua indicação – haja visto a grande dúvida que permeia muitos médicos, resultando em falha terapêutica e complicações que implicam em aumento de morbimortalidade.

FISIOLOGIA

As plaquetas são formadas na medula óssea a partir dos megacariócitos e sua concentração sérica varia entre 150.000 e 300.000 por microlitro. Apesar de não apresentar núcleo, tanto seu citoplasma quanto sua membrana apresentam fatores ativos indispensáveis para a hemostasia. Neste sentido, vale a menção às glicoproteínas presentes na superfície plaquetária, as quais tanto repelem a aderência ao endotélio normal quanto favorecem a aderência às áreas lesionadas da parede vascular².

As células endoteliais dos vasos sanguíneos apresentam um fenótipo anticoagulante, sendo que plaquetas e fatores de coagulação não aderem a elas a menos que ocorra uma lesão vascular – situação em que ocorre uma série de mudanças que resultam em um estado pró-coagulante. O dano vascular expõe proteínas subendoteliais bastante reativas (ex.: colágeno e fator de von Willebrand), as quais resultam em adesão e ativação plaquetária, bem como secreção e síntese de vasoconstritores e moléculas recrutadoras e ativadoras de plaquetas. Dentre estas, as mais importantes são o Tromboxano A₂ (sintetizado do ácido araquidônico), adenosina difosfato (ADP) e serotonina (5-HT)³.

A ativação das plaquetas resulta em uma mudança conformacional no receptor da integrina IIb/IIIa, permitindo a ligação do fibrinogênio e a consequente formação do tampão plaquetário. Simultaneamente, a cascata de coagulação é ativada, resultando na produção de trombina (a qual amplifica o recrutamento e a ativação de plaquetas⁴) e na formação do coágulo de fibrina, os quais estabilizam o tampão³.

FARMACOLOGIA

1. Aspirina

Ace bloqueando a síntese do Tromboxano A₂ (TxA₂) através da acetilação e inibição irreversíveis da COX-1 plaquetária. Em altas doses (~ 1 g/dia), a Aspirina também bloqueia a COX-2, isoforma encontrada em células endoteliais e inflamatórias. Sua dose terapêutica encontra-se entre 75 e 325 mg/dia, não havendo evidências que advoguem por uma maior eficácia de doses altas quando comparado a doses baixas. Uma vez que grande parte dos efeitos adversos (principalmente sangramento gastrointestinal) é dose-dependente, doses entre 75 e 150 mg/dia costumam ser suficientes para a maioria das situações em que seu uso está indicado (inclusive, a dose mínima de 75 mg/dia já é suficiente para a completa inibição da COX-1)⁵.

Como já citado, os efeitos colaterais mais comumente associados ao uso da Aspirina são gastrointestinais, variando desde dispepsia e gastrite erosiva até doença ulcerosa péptica e suas complicações (sangramento e perfuração). O uso de Aspirina tamponada ou de liberação entérica não elimina o risco de efeitos gastrointestinais. A erradicação do *Helicobacter pylori* e a administração de inibidores da bomba de prótons podem reduzir o risco de hemorragia digestiva alta induzida por Aspirina em pacientes com doença ulcerosa péptica. Pacientes com histórico de broncoespasmo secundário à Aspirina não devem recebê-la, estando indicado o tratamento com Clopidogrel nestas situações.

O termo “resistência à Aspirina” é usado para definir um fenômeno clínico e bioquímico em que há falência à proteção de eventos vasculares isquêmicos e à inibição da síntese de TxA₂ e/ou indução plaquetária induzida por ácido araquidônico, respectivamente. Infelizmente, o diagnóstico de falência clínica é feito de maneira retrospectiva, não possibilitando intervenções que visem à mudança terapêutica. Potenciais mecanismos para a resistência incluem má aderência, absorção reduzida devido à liberação entérica, produção de TxA₂ por via que não a da COX-1, aumento da atividade do TxA₂ por vias independentes de ativação plaquetária, uso de medicações que interfiram na ação da Aspirina (ex.: Ibuprofeno) e fatores farmacogenéticos. Por ora, testes bioquímicos que detectem a resistência à Aspirina são apenas ferramentas de pesquisa científica.

2. Tienopiridinas

Agem bloqueando o P2Y₁₂, um receptor para o ADP na superfície plaquetária. Inibem, desta forma, a agregação plaquetária ADP-induzida. Ticlopidina, Clopidogrel e Prasugrel – três representantes da classe – são pródrogas que requerem metabolização hepática pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) e cujos metabólitos se ligam irreversivelmente a P2Y₁₂, resultando em uma ação prolongada⁴.

Dentre as drogas da classe, a mais estudada e, portanto, rotineiramente empregada é o Clopidogrel. Apresenta perfil de segurança maior do que a Ticlopidina, com menor risco de trombocitopenia e leucopenia. A inibição do sistema enzimático CYP219 por inibidores da bomba de prótons (IBP) pode reduzir a conversão da pródroga no seu metabólito ativo, o que justifica uma menor eficácia desta medicação quando usada em conjunto com os IBP⁶. A dose empregada é de 75 mg/dia, porém devido à demora em atingir seu efeito deve ser lançado mão de doses entre 300-600 mg quando o bloqueio rápido do receptor de ADP é desejado⁴.

A capacidade do Clopidogrel em inibir a agregação plaquetária depende de vários fatores, sendo o mais relevante os polimorfismos genéticos nas isoenzimas do CYP. Estima-se que 25% dos caucasianos, 30% dos afro-descendentes e 50% dos asiáticos carregam o alelo CYP2C19*2, o qual confere perda de função e consequente resistência à droga. Assim como em relação à Aspirina, não existem evidências que indiquem testes de rotina para avaliação de tal fenômeno. Devido aos seus efeitos mais previsíveis, alguns *guidelines* sugerem o uso de Prasugrel ou Ticagrelor ao invés de Clopidogrel⁴.

Assim como as demais tienopiridinas, o Ticagrelor age bloqueando a P2Y₁₂. Porém, sua diferença reside no fato de não necessitar de ativação metabólica e de inibir reversivelmente o receptor para o ADP. Devido a isto, apresenta início de ação mais rápido sem necessidade de suspensão tão antecipada quando necessário (ex.: procedimento cirúrgico).

Sua dose inicial é de 180 mg, seguido por 90 mg duas vezes ao dia. A dose não exige correção em casos de insuficiência renal, porém seu uso deve ser visto com cautela em casos de insuficiência hepática. Quando administrada em conjunto, Aspirina não deve ultrapassar a dose de 100 mg/dia. Os efeitos colaterais mais comuns do seu uso são sangramento, dispneia (presente em até 15% dos pacientes) e bradiarritmias. A dispneia costuma surgir logo após o início do uso, sendo de leve intensidade e auto-limitada na grande maioria dos casos.

3. Antagonistas do receptor plaquetário Glicoproteína IIb/IIIa

Membro da família das integrinas, GP IIb/IIIa é o receptor mais abundante expressado na superfície de plaquetas, encontrando-se inativado, a menos que as plaquetas sejam ativadas. Nesta situação, sinais de transdução ativam vias que levam à ligação do fibrinogênio e, sob determinadas situações, do fator de von Willebrand (fvW) – os quais, uma vez ligados, induzem a agregação plaquetária.

Os três representantes da classe (Abciximab, Eptifibatide e Tirofiban) visam o receptor GP IIb/IIIa, porém apresentam diferenças estruturais e farmacológicas. Dentre os três, Abciximab é o que possui maior afinidade pelo receptor bem como maior tempo de meia-vida, permanecendo na superfície das plaquetas por até duas semanas. Além disso, devido a propriedades farmacológicas outras, esta droga apresenta efeito anti-inflamatório e anti-proliferativo – os quais não são vistos após uso de Eptifibatide e Tirofiban.

Todos os três são administrados por via endovenosa (bolus seguido de infusão contínua) e apresentam sua mais forte indicação em pacientes após intervenção coronariana percutânea, principalmente se após IAM.

INDICAÇÕES

1. Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST (IAMCSST)

Pacientes que não tenham recebido antiagregação plaquetária antes do evento devem mastigar Aspirina na dose de 162-325 mg. Durante a fase de manutenção, a dose deve ser reduzida para 75-162 mg para minimizar o risco de sangramento. Tal redução não apresenta diferença em termos de eficácia ou segurança, conforme demonstrado no estudo CURRENT-OASIS 7 (81 mg vs. 325 mg)⁵.

A adição de um inibidor de P2Y₁₂ se faz necessária e está indicada por um ano na maioria dos pacientes com IAMCSST. Baseado nos resultados dos estudos COMMIT⁷ e CLARITY-TIMI 28⁸, está indicado Clopidogrel 75 mg/dia para todos os pacientes, independente se foram submetidos a fibrinólise, ICP ou não receberam terapia de reperfusão. A dose de ataque depende da terapia de reperfusão adotada (se fibrinólise, 300 mg; se ICP, 600 mg – ambas válidas apenas em pacientes abaixo de 75 anos).

Prasugrel (dose de ataque: 60 mg; dose de manutenção: 10 mg) e Ticagrelor (dose de ataque: 180 mg; dose de manutenção: 90 mg 12/12h) normalmente alcançam graus maiores de inibição plaquetária e também são uma opção válida para pacientes com IAMCSST tratados com ICP, com resultados ainda melhores do que o Clopidogrel em termos de redução de risco para mortalidade cardiovascular, IAM ou AVE (conforme demonstrado nos resultados dos estudos TRITON-TIMI 38⁹ e PLATO¹⁰, respectivamente). Faz-se uma ressalva ao não uso de Prasugrel em pacientes com histórico de doença cerebrovascular, devido ao maior risco de sangramento nessa população. Quando optado por Ticagrelor, a dose de Aspirina recomendada para manutenção é de 81 mg/dia.

2. Infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento de ST (IAMSSST)

Como nas outras formas de SCA, a Aspirina é a base da terapia antiplaquetária no IAMSSST – informação ratificada por vários guidelines, os quais recomendam dose de ataque de 162-325 mg, seguida por dose de manutenção de 75 a 100 mg/dia (independente de qual antiagregante venha a ser utilizado em conjunto).

A adição de Clopidogrel à Aspirina em pacientes com IAMSSST foi demonstrada no estudo CURE, no qual ficou evidente que a DAPT nesse grupo de pacientes reduz morte cardiovascular, IAM e AVE em torno de 20% (independente se foram manejados clinicamente, com ICP ou revascularização cirúrgica). A dose recomendada é de 600 mg, a qual alcança uma inibição plaquetária em torno de duas horas – muito mais rápido que a dose de 300 mg – seguida de 75 mg/dia de manutenção⁵.

Ainda em relação aos inibidores de P2Y₁₂, como já citado na seção sobre IAMCSST, o estudo TRITON-TIMI 38⁹ demonstrou superioridade do Prasugrel em relação ao Clopidogrel, com redução de 19% no desfecho primário (morte cardiovascular, IAM e AVE) quando aquele foi usado. Quando avaliados subgrupos (ex.: diabéticos e menores que 75 anos), o benefício é ainda maior, reduzindo em 30% e 26%, respectivamente, o desfecho final. O estudo PLATO¹⁰ comparou Ticagrelor e Clopidogrel, ambos associados à Aspirina, em pacientes com SCA (em sua maioria IAMSSST). O uso de Ticagrelor reduziu o desfecho primário (morte cardiovascular, IAM e AVE) em 16%, bem como a taxa de trombose de stent.

Alguns estudos demonstraram benefício do uso de inibidores de GP IIb/IIIa no manejo de pacientes com IAMSSST, com redução relativa de 9% em morte ou IAM em trinta dias; benefício este maior quando em pacientes de alto risco com IAMSSST – como aqueles com alteração de segmento ST e/ou elevação de marcadores de necrose miocárdica. No entanto, há um significativo aumento nas taxas de sangramento e trombocitopenia, o que aponta para a necessidade de monitorizar diariamente a contagem plaquetária enquanto infusão das medicações. Não foi evidenciada diferença significativa em relação ao desfecho final quando comparada o início na avaliação inicial *versus* logo antes do início da ICP⁴. Baseado nas evidências atuais, portanto, não está indicado o uso de rotina para pacientes com IAMSSST que tenham recebido DAPT (AAS+inibidor de P2Y₁₂), e sim para aqueles com maior risco para complicações isquêmicas (ex.: diabéticos ou evidência angiográfica de trombos) e com baixo risco de complicações hemorrágicas.

Devido ao aumento no risco de sangramento com DAPT (ainda maior em caso de terapia tripla, como veremos adiante), guidelines europeus recomendam estratificação do risco de sangramento – bem como de isquemia – através do escore CRUSADE em todos os pacientes com IAMSSST⁴. Estratégias para reduzir o risco de sangramento incluem ajuste para o peso e para a função renal, baixa dose de Aspirina (75-100 mg) após dose de ataque, proteção gástrica e minimização de terapias que aumentem risco de sangramento gastrointestinal, acesso radial e uso de stents convencionais (os quais permitem um mês de DAPT ao invés de 6-12 meses).

3. Prevenção secundária de IAM

Baseado em estudos que demonstram redução de até 22% do risco de IAM recorrente, AVE ou morte cardiovascular, todos os pacientes após IAMCSST – desde que não apresentem alergia à Aspirina – devem receber 75 a 325 mg/dia (preferencialmente 81 mg) por período de tempo indeterminado¹¹. Também na ausência de contraindicações, todos os pacientes após IAMCSST devem receber outro antiagregante plaquetário em associação com Aspirina por doze meses, a depender da modalidade utilizada para a reperfusão – a saber, Clopidogrel 75 mg/dia se tratado com ou sem ICP e Prasugrel 10 mg/dia ou Ticagrelor 90 mg/dia se tratado com ICP.

Para pacientes após IAMSSST ou angina instável (IAM) tratados sem stent, Aspirina deve ser prescrita por período de tempo indeterminado e Clopidogrel/Ticagrelor por até um ano. Se tratamento com stent, Aspirina também deve ser prescrita por período de tempo indeterminado, porém a duração do inibidor de P2Y₁₂ depende se stent convencional (até doze meses) ou farmacológico (ao menos doze meses).

A complicação precoce (< 30 dias) mais importante é a trombose de stent, associada a IAM e/ou morte em 50-70% dos casos. Quando avaliados subgrupos, nota-se que pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) estão mais suscetíveis a esta complicação quando comparados àqueles submetidos à ICP por angina estável. Em um período mais tardio (9-12 meses), a complicação mais descrita é a reestenose de stent, a qual gira em torno de 9-15% com stent convencional e menos de 5% com stent farmacológico¹². Quando a avaliação é feita após um ano, complicações são em sua maioria secundárias à progressão da doença coronariana.

Desde a década de 90, vários estudos mostraram a eficácia de Aspirina+Ticlopidina (e após, Clopidogrel) em reduzir trombose de stent e complicações hemorrágicas quando comparado à anticoagulação oral – terapia considerada “gold-standard”. No entanto, mesmo com a demonstração dos efeitos acima citados, ainda não havia evidências de que a DAPT pudesse reduzir reestenose de stent; feito este só ratificado com estudos envolvendo Prasugrel e Ticagrelor. O estudo DAPT enfim comprovou a real superioridade da dupla antiagregação plaquetária em relação à prevenção de trombose tardia de stent quando comparada à Aspirina. Evidências atuais sugerem que a DAPT reduz o risco de trombose do stent em todas as fases após sua implantação.

4. Tripla terapia antitrombótica

Define-se como terapia tripla o uso de DAPT (AAS+inibidor de P2Y₁₂) em associação com um anticoagulante oral. Por mais que seu uso esteja associado com maiores taxas de prevenção secundária, a combinação demonstrou aumento

importante no risco de sangramento, justificando seu uso apenas em casos cuja indicação para anticoagulação oral (ACO) é inquestionável (ex.: fibrilação atrial com $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ em homens e ≥ 2 em mulheres, valva metálica e tromboembolismo venoso recente/recorrente). Estratégias devem ser utilizadas para minimizar o risco de sangramento nesta população. Dentre tais medidas, incluem-se estratificação do risco de sangramento através de escores validados (ex.: HAS-BLED), manutenção de terapia tripla pelo menor tempo possível (baseado em estudos como WOEST¹³, PIONEER AF-PCI¹⁴ e ISAR-TRIPLE¹⁵), uso de novos anticoagulantes orais (NOAC's) ao invés de antagonistas da Vitamina K, Clopidogrel como inibidor de P2Y₁₂ de escolha e Aspirina em baixas doses (< 100 mg).

O estudo ATLAS ACS 2-TIMI 51¹⁶ comparou doses baixas (5 mg 12/12h) e muito baixas (2,5 mg 12/12h) de Rivaroxabana com placebo em pacientes fazendo uso de DAPT após SCA recente. O uso do anticoagulante reduziu o desfecho final composto por morte cardiovascular, IAM e AVE em 16% quando comparado à DAPT sem ACO. Além do benefício descrito, também apresentou redução da mortalidade geral e da trombose de stent. No entanto, apresentou aumento importante no número de sangramentos, incluindo hemorragia intracerebral, principalmente na formulação de 5 mg. No estudo APPRAISE-2¹⁷, Apixabana 5 mg 12/12h foi comparado com placebo em pacientes com SCA (60% com IAMSSST) recebendo DAPT. O estudo foi interrompido precocemente devido ao excesso de sangramentos maiores sem redução aparente de eventos isquêmicos nos pacientes randomizados para o braço da Apixabana.

CONCLUSÃO

Evidências de longa data e já bastante consolidadas apontam os benefícios da dupla antiagregação plaquetária para pacientes após Síndrome Coronariana Aguda, seja ela tratada após reperfusão (angioplastia, fibrinólise ou cirurgia de revascularização) ou com medidas clínicas. Tal conduta, como já afirmado ao longo do texto, sabidamente reduz mortalidade cardiovascular, IAM, AVE e complicações relacionadas ao stent – em caso de ICP. Apesar deste amplo conhecimento, muitos profissionais ainda hesitam na hora de prescrever DAPT ou na hora de descontinuar seu uso, mantendo apenas Aspirina por período de tempo indeterminado.

No que diz respeito à tripla terapia antitrombótica, visto que a mesma aumenta sangramento sem estar acompanhada de uma redução no número de eventos trombóticos, alguns pacientes talvez devam receber apenas um antiagregante em associação ao anticoagulante oral – ao invés de tripla terapia. Ferramentas como $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ e HAS-BLED devem ser utilizadas para estimar risco individualizado de eventos tromboembólicos e hemorragias, respectivamente. Se indicada a terapia tripla, medidas para minimizar o risco de sangramentos devem ser adotadas.

Todas estas inovações, incluindo novos escores e novas medicações, aumentam nossa habilidade de tratar doenças, porém também aumentam o risco de causar dano – com a mesma (ou até mesmo maior) proporção¹⁸. Com o envelhecimento populacional e cada vez mais pessoas candidatas a terapias anticoagulantes/antiagregantes, a escolha de quem, com o que e por quanto tempo será tratado deve ser ainda mais cautelosa e realizada baseada em critérios e evidências atuais.

REFERÊNCIAS

1. Lüscher, TF. Dual antiplatelet therapy: how, how long, and in which patients? *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 3, 14 January 2018, 181-183
2. Guyton, AC.; Hall, JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006
3. Katzung, BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. New York: McGraw-Hill, 2018
4. Mann, DL.; Zipes, DP.; Libby, P.; Bonow, RO.; Tomaselli, GF. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2019
5. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363: 930-42
6. Brunton, LL.; Hilal-Dandan, R.; Knollmann, BC. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2018
7. COMMIT Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45.862 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5; 366 (9497): 1607-21
8. The CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-89
9. The TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15
10. The PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57
11. Levine et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1082-115
12. European Society of Cardiology. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2018; 39: 213-54
13. The WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15
14. Gibbons, CM.; Mehran, R.; Bode, C. et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-34
15. Fiedler et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1619-29
16. The ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19
17. The APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699-708
18. Nouri, SN.; Block, BL. Triple Oral Antithrombotic Therapy: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1433-34

FLUXOGRAMA

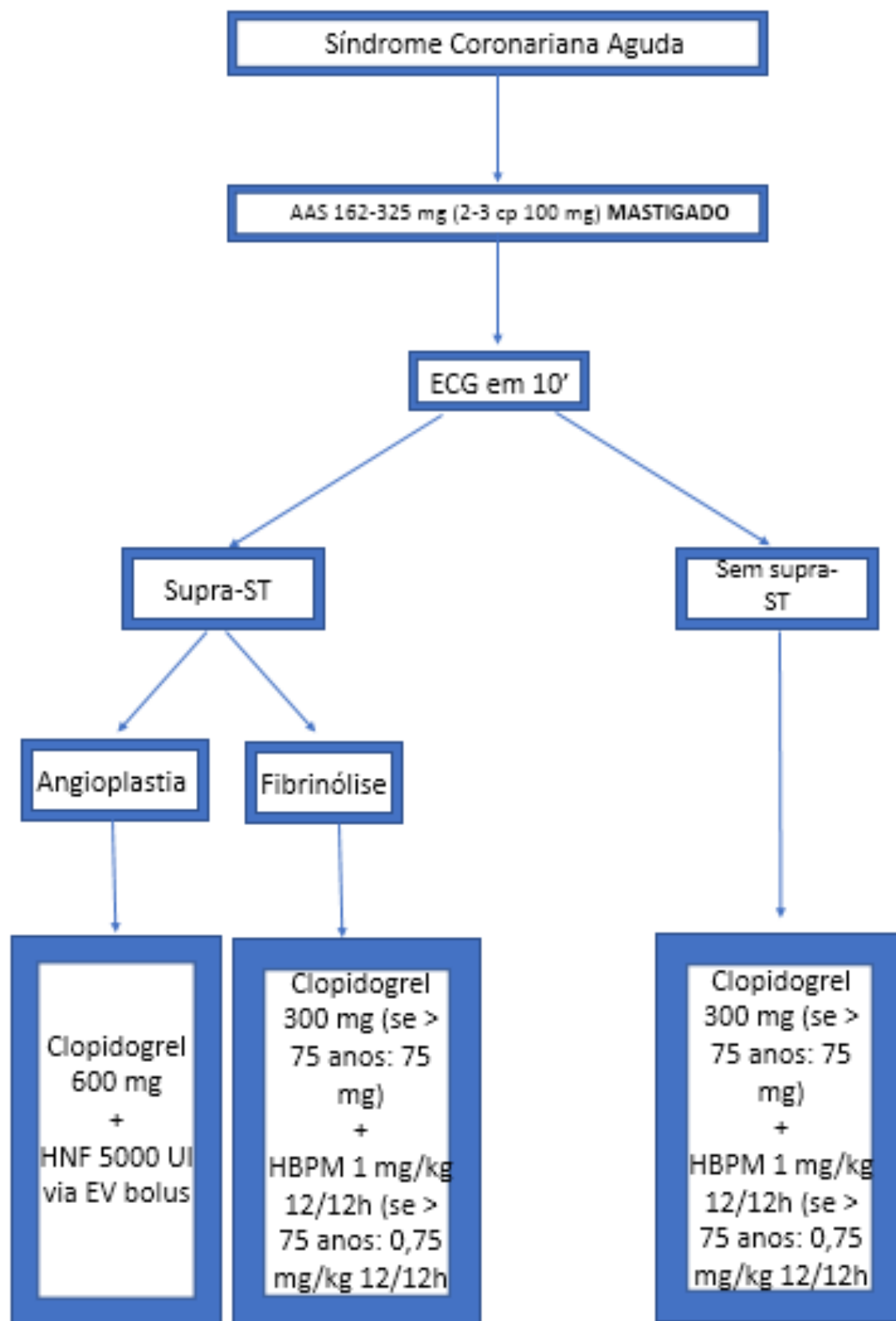


Figura 1. Fluxograma de antiagregação e anticoagulação na síndrome coronariana aguda.

COMA MIXEDEMATOSO E CRISE TIREOTÓXICA MIXEDEMA COMA AND THYROID STORM

Mayara Chiavelli Vilbert¹. Orientador: Cléo Otaviano Mesa Junior²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Médico especialista em Endocrinologia e Metabologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - SEMPR

Contato do Autor / Mail to: Mayara Chiavelli Vilbert / mayaravilbert@hotmail.com

COMA MIXEDEMATOSO

1. Introdução

O coma mixedematoso é definido como um hipotireoidismo grave, geralmente não tratado, em que os mecanismos adaptativos para manter a homeostase são rompidos, levando ao rebaixamento do nível de consciência, hipotermia e demais sintomas relacionados à queda do metabolismo. É mais frequente em mulheres, especialmente acima dos 60 anos, e cerca de 90% dos casos ocorre no inverno. O diagnóstico é um desafio, devido à baixa prevalência (0,22 casos/milhão de habitantes) e aos sintomas inespecíficos. É uma doença potencialmente fatal, por isso o reconhecimento precoce e a instituição do tratamento a partir da suspeita clínica (antes mesmo dos exames laboratoriais) são essenciais. ^(1,2) A mortalidade ainda gira em torno de 30 a 50% com queda significativa nos últimos anos. ⁽²⁾

2. Quadro clínico

O coma mixedematoso pode ocorrer em paciente com hipotireoidismo grave de longa data não tratado, hipotireoidismo central, hipotireoidismo induzido por lítio ou amiodarona, ou pode ser precipitado por um evento agudo em pacientes com hipotireoidismo mal controlado.

Os fatores precipitantes do coma mixedematoso são infecção/seps, exposição ao frio (hipotermia), uso de algumas drogas ou medicamentos (anestésicos, sedativos, tranquilizantes, fenotiazinas, diuréticos, amiodarona e, principalmente, opióides), doença pulmonar, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, sangramento gastrointestinal, cirurgia, queimadura, trauma e a não adesão a reposição de hormônios tireoidianos ou hipotireoidismo não tratado.

Geralmente, os pacientes com coma mixedematoso apresentam história prévia de hipotireoidismo e os seus achados clássicos estão presentes, como pele seca, edema de face, pés e mãos, macroglossia e espessamento nasal (secundários aos depósitos anormais de mucina e albumina). ^(1,2)

Os três elementos essenciais para o diagnóstico do estado mixedematoso são: alteração do nível de consciência, termorregulação defeituosa e presença de fatores precipitantes. Os achados marcantes são:

- Manifestações neurológicas: Os pacientes apresentam alteração do nível de consciência em diferentes graus, podendo atingir o coma, e, eventualmente, podem apresentar psicose. As alterações neurológicas ocorrem pela concomitância de alguns fatores, como deficiência tireoidiana, redução do débito cardíaco, do fluxo sanguíneo cerebral, hipoxia, hiponatremia, hipoglicemia, hipotermia, efeito de medicamentos e infecção. Convulsões podem ocorrer na forma de crises focais ou generalizadas. Os achados do eletroencefalograma na ausência de convulsão são inespecíficos. A bioquímica do líquido cefalorraquidiano pode demonstrar elevação moderada das proteínas, não ultrapassando nível de 100mg/dL. ^(1,2)
- Hiponatremia: Alteração presente em aproximadamente metade dos pacientes com coma mixedematoso. A hiponatremia é secundária ao aumento da vasopressina ou à redução da taxa de filtração glomerular, alterações presentes na maioria dos pacientes. Além disso, podem apresentar insuficiência adrenal concomitante. ⁽¹⁾
- Hipotermia: As alterações do controle de temperatura corpórea parecem estar relacionadas com defeitos da função hipotalâmica pelo hipotireoidismo. A gravidade da hipotermia está associada ao prognóstico. Quanto menor a temperatura, maior a gravidade. ⁽¹⁾
- Hipóventilação: É decorrente da depressão central do impulso ventilatório (diminui a responsividade à hipoxia e à hipercapnia) que os pacientes apresentam. Outros fatores contribuintes são fraqueza muscular respiratória, macroglossia e apneia do sono.

Alguns pacientes necessitam de ventilação mecânica. A recuperação da depressão ventilatória pode levar de três a seis meses após tratamento do hipotireoidismo. ⁽¹⁾

- Hipoglicemia: O mecanismo da hipoglicemia é a diminuição da gliconeogênese. É causada pelo hipotireoidismo em si ou, mais frequentemente, pela insuficiência adrenal concomitante (doença adrenal autoimune ou doença hipotálamo-hipofisária). ⁽¹⁾
- Cardiovascular: O hipotireoidismo grave leva a bradicardia, diminuição da contratilidade do miocárdio, baixo débito cardíaco, redução da pressão de pulso, hipertensão diastólica e, às vezes, hipotensão. Derrame pericárdico ocorre em 3 a 6% da população com hipotireoidismo sintomático e mais comumente em pacientes com coma mixedematoso; a função ventricular raramente é comprometida nestes casos. Todas as anormalidades cardíacas são reversíveis com a instituição da terapia com hormônio tireoidiano. ^(1,2)
- Distúrbios miopáticos: Os pacientes podem apresentar atrofia, perda de massa muscular e aumento da creatinofosfoquinase (CPK), com níveis maiores que 500 U/L. ⁽¹⁾
- Gastrointestinal: A motilidade do trato gastrointestinal é prejudicada, por isso os pacientes podem apresentar dor abdominal, pseudo-obstrução e distensão abdominal. O megacólon mixedematoso é uma condição tardia na evolução clínica e potencialmente grave. ⁽¹⁾

3. Diagnóstico

O diagnóstico do coma mixedematoso é inicialmente baseado na história, exame físico e exclusão de outras causas de coma. Geralmente, os pacientes apresentam história de hipotireoidismo, associado a descontinuação do tratamento e fatores precipitantes. Na suspeita, devem ser coletados: TSH, tiroxina livre (T4 livre), cortisol, hemograma, eletrólitos, CPK, gasometria arterial, função renal, rastreio infeccioso (dois pares de hemoculturas, parcial de urina, urocultura e coleta de materiais de outros focos suspeitos, como toracocentese e punção lombar). ⁽¹⁾

Os achados que confirmam o diagnóstico são um T4 livre extremamente baixo associado a níveis de TSH altos, indicando hipotireoidismo primário, ou a níveis de TSH baixo, normal ou levemente alto, indicando hipotireoidismo central ou coexistência da síndrome do eutireoidiano doente. A maioria dos pacientes com coma mixedematoso apresenta hipotireoidismo primário. ^(1,2)

A dosagem de cortisol pode revelar uma insuficiência adrenal, que pode ser primária (em pacientes com hipotireoidismo primário autoimune) ou secundária (em pacientes com hipotireoidismo central). Além disso, a resposta do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ao estresse geralmente é prejudicada no hipotireoidismo grave. ^(1,2)

As demais alterações encontradas nos exames complementares em um paciente com coma mixedematoso estão descritas na tabela 1. ⁽¹⁾

Tabela 1. Exames complementares

Diminuição de T3 e T4 totais e T4 livre; TSH aumentado, normal ou diminuído;
Hipocortisolismo;
Anemia normocrômica e normocítica leve; leucocitose, se infecção;
Hipoxemia e hipercapnia;
Elevação das enzimas hepáticas;
Hipercolesterolemia e hipoglicemia;
Hiponatremia, hipocloremia e aumento de creatinina;
Radiografia de tórax: derrame pleural e/ou aumento da área cardíaca; infiltrado pulmonar, se pneumonia.
ECG: baixa voltagem difusa;
Ecocardiograma e peptídeo natriurético cerebral para diagnosticar insuficiência cardíaca concomitante.

O coma mixedematoso pode ser confundido com a doença do eutireoidiano doente, que pode coexistir com o coma mixedematoso como descrito acima. A síndrome do eutireoidiano doente ocorre por alteração do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide em um paciente sem doença tireoidiana. A diferenciação entre as duas patologias é feita pela dosagem do T4 livre e TSH. Na síndrome do eutireoidiano doente os níveis de T4 livre são normais e o TSH é normal ou levemente reduzido. ^(1,2)

4. Tratamento

O prognóstico está associado com a instituição do tratamento precoce, por isso as medidas de suporte e a reposição hormonal devem ser iniciadas na suspeita clínica do coma mixedematoso, antes mesmo da liberação dos resultados laboratoriais. ⁽¹⁻⁴⁾

A melhor via para reposição dos hormônios tireoidiano é a endovenosa, visto que há uma diminuição da motilidade e absorção do trato gastrointestinal. ^(1,3) No entanto, é uma via limitada no Brasil, devido a baixa disponibilidade dessa preparação. ⁽¹⁾

A terapia hormonal ideal em pacientes com coma mixedematoso é controversa na literatura, principalmente pela raridade dessa condição clínica que dificulta a comparação entre a eficácia dos regimes de tratamento. Alguns autores sugerem a reposição da triiodotironina (T3) isolada, outros a reposição da levotiroxina (T4) isolada e outros a reposição das duas associadas. A dose inicial das reposições também é controversa. ⁽⁵⁾

A administração do T3 traz efeitos terapêuticos mais rápidos, pois ele é o hormônio biologicamente ativo, atravessa a barreira hematoencefálica e não depende da atividade da desidase tipo 1 (enzima que converte o T4 em T3 nos tecidos periféricos, que apresenta atividade reduzida no estado mixedematoso). Porém, o uso do T3 implica em maior risco de complicações cardíacas, como IAM e arritmias em pacientes com predisposição. O uso da levotiroxina (T4) é mais seguro, pois

minimiza os riscos de eventos cardíacos, no entanto as concentrações séricas adequadas são alcançadas mais lentamente, quando comparados com a utilização de T3. O aumento da mortalidade com o uso de T3 parece estar relacionado com o uso de doses mais elevadas, excedendo 75mcg/dia, por esse motivo preconiza-se doses menores em pacientes com maior risco de desfechos cardiovasculares. ^(1,3,4) No Brasil, não há disponibilidade de T4 endovenoso e o T3 só está disponível em farmácias de manipulação com baixo controle de qualidade. Dessa forma, o tratamento do coma mixedematoso no Brasil é apenas com T4, que pode ser administrado pela via oral, via sonda nasointestinal ou mesmo via retal. As doses recomendadas de T4 estão descritas na tabela 2. ^(1,2)

Tabela 2. Reposição de levotiroxina (T4) no estado mixedematoso

	Levotiroxina (T4)
Ataque (VO, via SNE ou via retal)	500 mcg
Manutenção VO (VO, via SNE ou via retal)	100 a 175 mcg/dia

O controle dos níveis de T4 livre e de T3 devem ser feitos diariamente para confirmar que a terapia está em doses corretas e evitar níveis altos de T3. Quando instituída a terapia por via endovenosa, o T3 deve ser dosado após uma hora da administração da dose de ataque, a fim de evitar doses excessivas. ⁽²⁾

A administração da hidrocortisona deve ser iniciada após a coleta do cortisol, na dose de 100 mg (endovenosa) de 6/6 horas a 8/8 horas, e mantida até excluir insuficiência adrenal. ^(1,4)

As medidas de suporte são extremamente importantes no coma mixedematoso e apresentam impacto no prognóstico desses pacientes. A maioria dos pacientes vão necessitar de ventilação mecânica. Os distúrbios metabólicos e hidroeletrólíticos devem ser corrigidos. ⁽²⁾

O manejo da hiponatremia deve ser feito com a restrição de água livre. A hiponatremia severa (sódio sérico menor que 120 mEq/L) deve ser abordada com salina hipertônica (50 a 100 ml de cloreto de sódio a 3%), seguida da administração endovenosa de furosemida em bolus (40 a 120mg) para promover diurese aquosa. ^(1,3)

A hipotensão, se não responsiva a reposição volêmica deve ser manejada com droga vasoativa. É importante evitar o aquecimento periférico ativo para o tratamento da hipotermia, pelo risco de vasodilatação periférica. O manejo deve ser feito com cobertores e em caso de administração de fluidos, aquece-los antes. ^(1,4)

A administração de antibióticos deve ser iniciada empiricamente até que seja excluída a possibilidade de infecção como um fator desencadeante. ^(1,2)

A mortalidade do coma mixedematoso gira em torno de 30 a 50%. Em um relato de 149 pacientes japoneses com coma mixedematoso, idade avançada, complicações cardíacas, redução da consciência, necessidade de ventilação mecânica, hipotermia persistente e sepse foram fatores preditivos de mortalidade. Por esse motivo, é fundamento a instituição da terapia hormonal precoce e o controle desses fatores. ^(2,6)

CRISE TIREOTÓXICA

1. Introdução

A crise tireotóxica, também denominada tempestade tireoidiana, é caracterizada por manifestações clínicas acentuadas da tireotoxicose. É uma condição rara, a sua incidência em pacientes hospitalizados é de 0,2 caso por 100.000 pacientes por ano. ⁽⁷⁻⁹⁾ Mulheres têm risco aproximadamente 5 vezes maior de desenvolver tempestade tireoidiana em comparação aos homens. ⁽⁸⁾

A instituição do preparo pré-operatório dos pacientes com hipertireoidismo que serão submetidos a qualquer cirurgia, seja da tireoide ou não, resultou em uma queda importante da prevalência de crise tireotóxica induzida pelo procedimento cirúrgico. ^(7,8) No entanto, sua mortalidade permanece elevada se não for diagnosticada e tratada precocemente, girando em torno de 10 a 30%. ^(7,9)

2. Quadro clínico

A doença de graves é a causa mais frequente de tempestade tireoidiana, porém também pode acontecer no adenoma tóxico ou no bócio multinodular tóxico. É uma condição frequentemente desencadeada por algum fator precipitante, como quadros infecciosos (fator precipitante mais comum), cirurgia (tireoidiana ou não), tratamento com iodo radioativo (I^{131}), sobrecarga de iodo (contraste iodado ou ingestão excessiva), interrupção dos antitireoidianos, uso de amiodarona, excesso de hormônios tireoidianos exógenos, toxemia gravídica, parto, trauma e algumas condições clínicas (cetoacidose diabética, insuficiência cardíaca, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral, isquemia mesentérica, transtorno bipolar e transtorno psicótico). ⁽⁷⁻⁹⁾

Os mecanismos que explicam o porquê de os fatores precipitantes levarem a crise tireotóxica permanecem incertos. ^(7,8) A tempestade tireoidiana é desencadeada por um aumento abrupto dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos, aumento da responsividade às catecolaminas (maior sensibilidade dos tecidos à sua ação) e um aumento da resposta celular ao hormônio tireoidiano. ⁽⁷⁾ Geralmente, os níveis de T3 e T4 nos pacientes com tempestade tireoidiana são semelhantes ou discretamente maiores em comparação aos pacientes com tireotoxicose. Por isso, concentrações séricas elevadas isoladamente não permitem o diagnóstico da crise tireotóxica. Por outro lado, os níveis séricos dos hormônios livres parecem ter mais impacto no desenvolvimento da crise. ⁽⁸⁾ Os principais sintomas e sinais da tireotoxicose estão descritos na tabela 3. ⁽⁸⁾

Tabela 3. Achados clínicos da tireotoxicose.

Sintomas (%)		Sinais (%)	
- Nervosismo 99%;	- Sudorese 91%;	- Taquicardia 100%;	- Bócio 97-100%;
- Hipersensibilidade ao calor 89%;	- Palpitações 89%;	- Alterações cutâneas 97%;	
- Fadiga 88%;	- Perda ponderal 85%;	- Tremores 97%;	- Sopros na tireoide 77%;
- Dispneia 75%;	- Fraqueza 70%;	- Alterações oftalmológicas 71%;	
- Aumento do apetite 65%;	- Queixas oculares 54%;	- Ritmo cardíaco irregular 10%;	
- Edema de membros inferiores 35%;		- Esplenomegalia 10%;	
- Hiperdefecação 33%;	- Diarreia 23%;	- Ginecomastia 10%;	
- Anorexia 9%		- Eritema palmar 8%;	

As principais características clínicas da crise tireotóxica são febre, taquicardia, disfunção do sistema nervoso central e alterações gastrointestinais. A febre acompanhada de sudorese excessiva é o sinal mais característico, podendo levar a desidratação. ⁽⁸⁾ A taquicardia geralmente é sinusal, porém mais de 60% dos pacientes podem apresentar taquicardia maior que 120 batimentos por minuto e até fibrilação atrial de alta resposta. Os pacientes podem apresentar agitação, ansiedade, *delirium*, psicose, confusão mental, esturpor ou coma. ^(7,8) As principais alterações gastrointestinais são náusea, vômito, diarreia e dor abdominal. É comum a presença de lesão hepática acompanhada de icterícia, que pode ser decorrente da insuficiência cardíaca ou da ação direta dos hormônios tireoidianos no fígado. O exame físico dos pacientes frequentemente revela sinais de hipertireoidismo, como bócio, oftalmopatia, hiperreflexia, tremor de extremidades, pele quente, úmida e hipertensão sistólica. ⁽⁸⁾

3. Diagnóstico

O diagnóstico de crise tireotóxica é basicamente clínico, baseia-se na presença dos sinais e sintomas descritos acima em um paciente com evidência laboratorial de hipertireoidismo. O teste de função tireoidiana deve ser solicitado em todo paciente com suspeita clínica de tempestade tireoidiana, na presença de TSH menor que o valor de referência, deve-se dosar o T4 livre, T4 e o T3. Os níveis séricos hormonais elevados não fornecem o diagnóstico de crise tireotóxica, mas sim o de hipertireoidismo. Outros achados laboratoriais inespecíficos encontrados são hiperglicemia leve, hipercalcemia leve e aumento da fosfatase alcalina (pela hiperatividade osteoclástica), hipocalcemia (hiperatividade simpática), função hepática alterada e leucocitose ou leucopenia (mesmo na ausência de infecção). Além disso, é importante ressaltar que a cintilografia de tireoide não é um exame necessário para o diagnóstico de tempestade tireoidiana. ^(7,8)

Embora não haja critérios diagnósticos definidos de crise tireotóxica, em 1993 foi proposto um sistema de pontuação baseado em critérios clínicos para guiar o diagnóstico de tempestade tireoidiana. Ele está descrito na tabela 5. Embora provavelmente seja sensível, é um método pouco específico. ⁽¹⁰⁾

Tabela 4. Critérios de Burch e Wartofsky para o diagnóstico de crise tireotóxica ⁽¹⁰⁾

Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Termorregulação:		Frequência cardíaca:	
- 37,2 a 37,7°C	5	- 99-109bpm	5
- 37,8 a 38,2°C	10	- 110-119bpm	10
- 38,3 a 38,8°C	15	- 120-129bpm	15
- 38,9 a 39,3°C	20	- 130-139bpm	20
- 39,4 a 39,9°C	25	- ≥ 140bpm	25
- 40°C	30	Insuficiência cardíaca:	
Efeitos no sistema nervoso central:		- Ausente	0
- Ausentes	0	- Leve: edema de membros inferiores	5
- Leves: agitação	10	- Moderada: crepitações bibasais	10
- Moderados: delirium, psicose, letargia	20	- Grave: edema pulmonar	15
- Graves: convulsão, coma	30	Fibrilação atrial:	
Disfunção do trato gastrointestinal:		- Ausente	0
- Ausente	0	- Presente	10
- Moderada: diarreia, náusea, vômito, dor abdominal	10	Evento precipitante:	
- Grave: icterícia inexplicável	20	- Ausente	0
		- Presente	10

Classificação de acordo com o número de pontos: menor que 25 pontos: crise tireotóxica improvável, entre 25-44 pontos: crise tireotóxica sugestiva ou iminente ou maior ou igual a 45 pontos: altamente sugestivo de crise tireotóxica. ⁽¹⁰⁾

Os diagnósticos diferenciais da tempestade tireoidiana são as situações de hiperatividade adrenérgica ou hipertermia, como infecção, feocromocitoma, hipertermia maligna, entre outras. ⁽⁸⁾

4. Tratamento

Em primeiro lugar, o paciente com crise tireotóxica deve ser internado em unidade de terapia intensiva e todas as medidas de suporte devem ser instituídas. Com o objetivo de bloquear o efeito hormonal periférico deve ser administrado beta-bloqueador de imediato. O propranolol em altas doses pode inibir a conversão periférica de T4 para T3 (inibe a desidrase tipo 1), porém esse efeito é lento. Os beta-bloqueadores podem ser administrados pela via oral, via sonda nasogástrica ou via endovenosa. O objetivo do tratamento é manter uma frequência cardíaca entre 60 e 80 bpm. ^(7,8) As doses utilizadas são as seguintes:

- Oral (mais indicada pela segurança): propranolol (medicação de escolha: 60 a 80mg de 6/6 horas), atenolol (50 a 100mg de 12/12 horas) e metoprolol (50 a 100mg de 12/12 horas), estes dois últimos devem ser usados apenas na ausência do propranolol ou em casos de broncoespasmo.
- Endovenoso: propranolol (dose de 1mg), atenolol e metoprolol (dose de 5mg), infundir em 5 minutos, repetir conforme resposta individual. ^(7,8)

Os beta-bloqueadores devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Se houver contraindicação ao seu uso (broncoespasmo ou alergia), o controle da frequência cardíaca pode ser obtido com o uso de bloqueadores do canal de cálcio, como o diltiazem. ^(7,8)

Os glicocorticóides também devem ser administrados de imediato nos pacientes com crise tireotóxica. Eles agem inibindo a conversão periférica de T4 em T3 e inibindo a liberação hormonal da tireoide. Além disso, eles podem ser úteis no tratamento de uma reserva adrenal limitada associada ao quadro de tempestade tireoidiana (hipocortisolismo “relativo”). ^(7,8) A dose recomendada é hidrocortisona 100mg de 8/8 horas. ⁽⁷⁾

As medicações antitireoidianas bloqueiam a organificação do iodo, consequentemente, bloqueiam a síntese de hormônios tireoidianos. O bloqueio ocorre uma a duas horas após a administração. Porém, não agem nos hormônios já formados na tireoide. ⁽⁷⁾ As drogas são o propiltiouracil (PTU) e o metimazol (MMI), sendo o primeiro preferido, pois também age no bloqueio da conversão periférica de T4 em T3. ^(7,8) A administração pode ser por via oral, via sonda nasoenteral ou via retal. ⁽⁷⁾ As doses recomendadas são propiltiouracil 200mg de 4/4 horas ou metimazol 20mg de 4/4 horas ou de 6/6 horas. Se iniciada terapia com PTU, deve ser substituída por MMI antes da alta pelo perfil de segurança da droga. ⁽⁷⁾

O iodo também deve ser utilizado para o tratamento da crise tireotóxica, uma vez que em doses altas ele bloqueia a liberação dos hormônios já formados na glândula tireoide. É importante administra-lo uma a duas horas após a primeira dose da droga antitireoidiana para evitar que seja utilizado como substrato para a síntese de hormônios. ⁽⁷⁾ As doses recomendadas são solução saturada de iodeto de potássio 5 gotas de 6/6 horas ou solução de Lugol 10 gotas de 8/8 horas. A administração pode ser por via oral ou retal. ⁽⁷⁾

Em pacientes com contraindicação ao uso das medicações antitireoidianas (reação alérgica grave ou agranulocitose) ou alérgicos ao iodo, o carbonato de lítio está indicado. Ele age bloqueando a liberação dos hormônios tireoidianos. A dose é de 300mg de 6/6 horas com necessidade de litemia para evitar intoxicação. ⁽⁸⁾

Medidas suportivas devem ser instituídas desde o início, com controle e correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos. A hipotensão pode ser tratada com hidratação vigorosa, exceto em pacientes com insuficiência cardíaca; se hipotensão refratária a reposição volêmica, está indicada droga vasoativa. Para o controle da hipertermia realizar o resfriamento passivo e o uso de antitérmicos, o de escolha é a dipirona. ⁽⁸⁾

Os fatores precipitantes devem ser investigados e tratados. Ao contrário do coma mixedematoso, não há indicação de antibioticoterapia empírica na crise tireotóxica. Porém, na suspeita de infecção, está indicado investigação com culturas e iniciar antibiótico parenteral imediatamente. ⁽⁸⁾

REFERÊNCIAS

1. Martins HS. Coma mixedematoso. In: Martins HS, Neto RAB, Velasco IT. Emergências Clínicas – abordagem prática. 11. ed. Barueri: Editora Manole; 2016. p.1388-95.
2. Ross DS. Myxedema coma. Disponível em www.uptodate.com. UpToDate®, 2018.
3. Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism: causes, killers and life-saving treatments. Emerg Med Clin North Am. 2014; 32(2):303-17.
4. McPhee SJ, Papadakis MA. Current: medical diagnosis & treatment. 51 ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012. p. 1077-82.
5. Kwaku MP, Burman KD. Coma mixedematoso. J Intensive Care Med 2007; 22: 224.
6. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, et al. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. J Epidemiol 2017; 27: 117.
7. Ross DS. Thyroid storm. Disponível em www.uptodate.com. UpToDate®, 2018.
8. Martins HS. Crise tireotóxica. In: Martins HS, Neto RAB, Velasco IT. Emergências Clínicas – abordagem prática. 11. ed. Barueri: Editora Manole; 2016. p.1378-87.
9. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. Thyroid 2012; 22:661.
10. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am; 1993; 22: 263-277.

FLUXOGRAMA

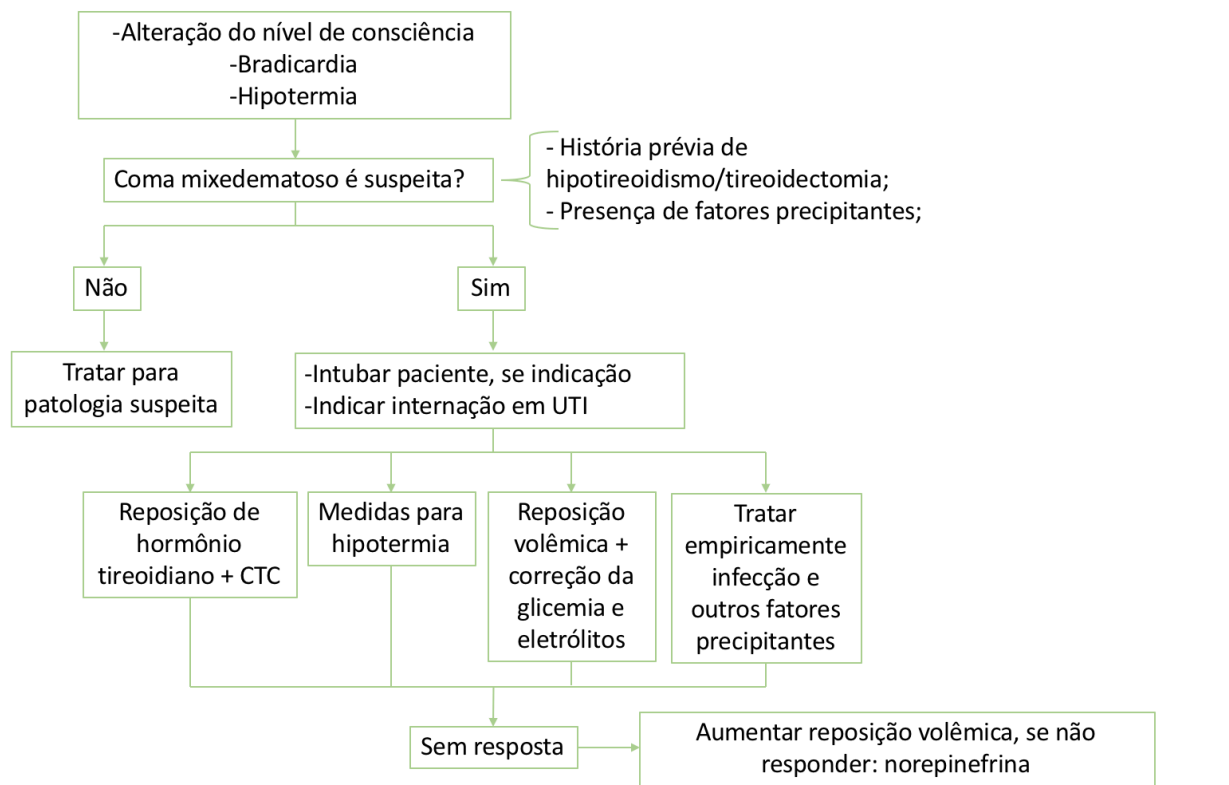


Figura 1. Fluxograma do tratamento do coma mixedematoso.

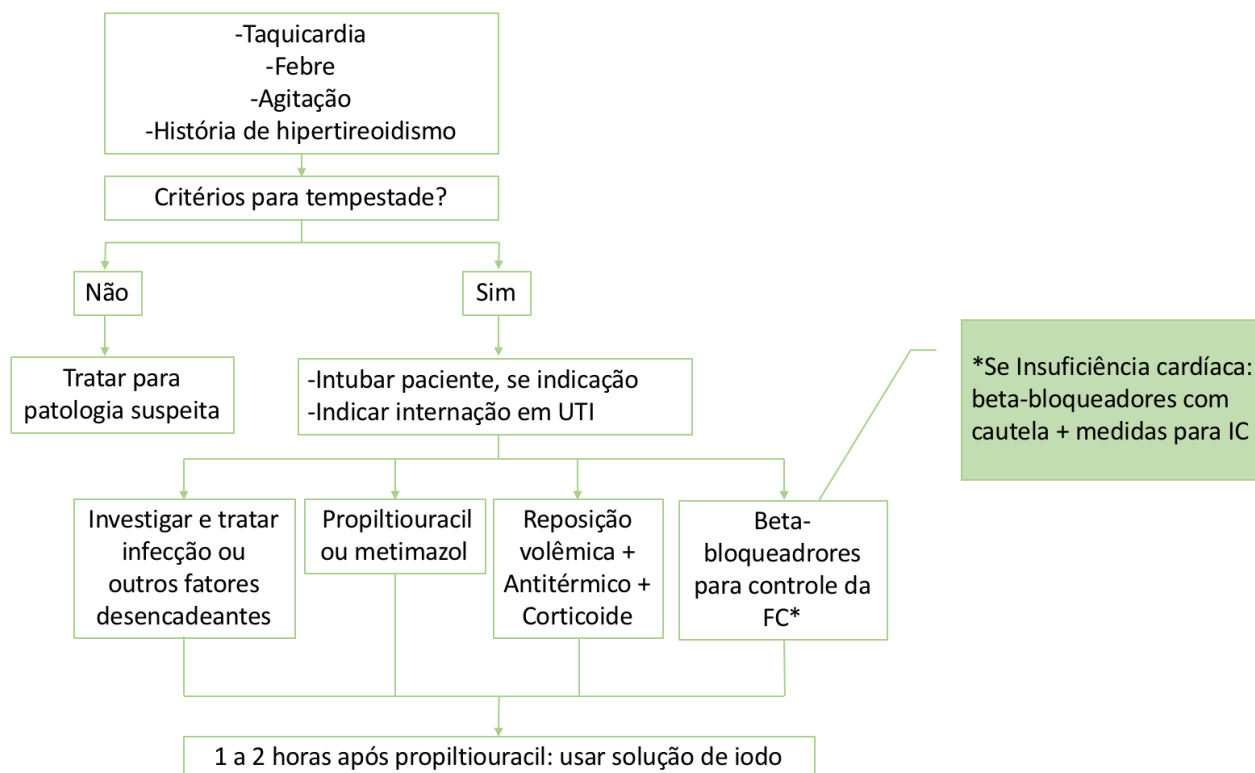


Figura 2. Fluxograma do tratamento da crise tireotóxica.

ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE

Bruno Leal Vianna¹. Orientadora: Dominique Araújo Muzzillo²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Professora do Departamento de Clínica Médica da UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Bruno Leal Vianna – brunoleal0105@gmail.com

INTRODUÇÃO

Classicamente, o paciente com cirrose hepática é separado em dois estados: compensado ou descompensado, termo este usado quando alguma complicação está presente, seja ascite, sangramento digestivo varicoso, infecção bacteriana e/ou encefalopatia hepática¹. Contudo, existe uma parcela de pacientes descompensados que tem doença grave e alta taxa de mortalidade precoce. Para melhor caracterização desses, bem como para otimizar diagnóstico e tratamento, estabeleceu-se a síndrome *acute-on-chronic liver failure (ACLF)*, que é caracterizada por descompensação aguda de uma doença hepática crônica, associada à disfunção orgânica e alta taxa de mortalidade a curto prazo².

Existem diversos fatores precipitantes da ACLF, entre eles infecções bacterianas, etilismo ativo, reativação ou sobreposição de hepatite viral, bem como outros menos comuns. Há ainda a ACLF de *trigger* não identificado³.

A síndrome deve ser diagnosticada e classificada de acordo com o tipo e quantidade de disfunções orgânicas. Sabe-se que disfunções renais e cerebrais, mesmo que leves, são associadas com maiores taxas de mortalidade⁴. Para tanto, podem ser usados scores diagnósticos como CLIF-SOFA (*Chronic Liver Failure - Sequential Organ Failure Assessment*) ou o CLIF Organ Failure.

Infelizmente, não há tratamento específico da síndrome, mas apenas suportivo. O paciente deve ser alocado em unidade de tratamento compatível com seu estado clínico, comorbidades e idade. Se candidato a transplante hepático, transferido precocemente para um centro de referência. Em poucos casos o fator gerador da ACLF pode ser diretamente tratado, como na reativação do vírus B³. Diante disto, escores prognósticos são grandes ferramentas nas decisões médicas do manejo do paciente.

DEFINIÇÃO

Ainda não existe uma definição consagrada para ACLF que seja usada e aceita universalmente. Diferentes associações já propuseram suas diferentes definições. Porém, o que todas têm em comum é diferenciar ACLF de uma “simples” cirrose descompensada⁵. Conceitualmente, ACLF é caracterizada por descompensação aguda de uma doença hepática crônica, associada à disfunção orgânica e alta taxa de mortalidade a curto prazo².

FATORES PRECIPITANTES E FISIOPATOLOGIA

Os fatores de risco conhecidos para desenvolvimento da síndrome são doença hepática mais avançada – score MELD alto –, anemia e baixa pressão arterial⁶. São vários os eventos precipitantes, porém em até 50% dos casos o gatilho do processo inflamatório que culmina em ACLF não é identificado⁷. Nos países ocidentais, os principais são as infecções bacterianas – entre elas, a mais prevalente é a peritonite bacteriana espontânea⁴ – e o abuso de álcool⁷, enquanto nos países asiáticos a reativação do vírus da hepatite B é o mais frequente⁸. Existem ainda outros vários deflagradores, paracetamol com retirada de grandes volumes, drogas hepatotóxicas, infecções virais hepatotrópicas ou não, infecções fúngicas, procedimentos cirúrgicos.

A fisiopatologia da ACLF ainda é bastante incerta, mas se sabe que a inflamação representa papel crucial na instalação e desenvolvimento da síndrome. Não à toa a leucometria e o valor de proteína C reativa são mais elevados na ACLF em relação às “simples” descompensações agudas, bem como se relacionam positivamente com o número de disfunções orgânicas⁹.

A inflamação presente na ACLF pode ser atribuída às infecções bacterianas em cerca de 30% das vezes. As bactérias expressam moléculas conhecidas como *pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)*, que são reconhecidos na superfície de células do sistema imune, ativando uma cascata de sinais intra-celulares e desencadeando uma resposta inflamatória que, se por um lado pode ser benéfica ao combate à infecção, por outro, pode levar à lesão tecidual por um processo inflamatório exagerado, acarretando disfunção orgânica¹⁰⁻¹².

No entanto, a infecção bacteriana não se encontra presente em até 70% dos casos. É aventado que nesses casos a inflamação pode decorrer da ativação de resposta imune tanto por PAMPs liberadas por bactérias que foram mortas após a translocação do lúmen intestinal, como de moléculas liberadas por células endógenas mortas, as *danger-associated molecular patterns*, causando “inflamação estéril”¹³.

ASPECTOS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

A disfunção orgânica deve ser sempre investigada no paciente com descompensação aguda de hepatopatia crônica, pois a presença pode definir ou descartar – mesmo que momentaneamente – a ACLF. Para tanto, usa-se o escore *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* adaptado aos cirróticos – *CLIF SOFA* (tabela 1). São seis sistemas investigados: renal, hepático, coagulatório, cerebral, circulatório e respiratório. A prevalência de cada uma dessas disfunções, na ACLF, é respectivamente de: 56%, 44%, 28%, 24%, 17% e 9%¹³.

A síndrome é extremamente dinâmica; apenas um terço dos pacientes não muda de grau durante o internamento. Por isso, o paciente deve ser avaliado periodicamente quanto à instalação de novas ou melhora de antigas disfunções.

Considerando-se que uma das características principais é a alta taxa de mortalidade em 28 dias, o estudo CANONIC, primeiro trabalho observacional e multicêntrico a caracterizar a síndrome, propôs 15% como o valor de mortalidade, a partir do qual um grupo de paciente deve ser diagnosticado com ACLF⁴. Desta maneira, a simples presença de uma disfunção orgânica isolada – a exceção daqueles com insuficiência renal aguda – não classifica o paciente na síndrome, já que as taxas de mortalidade são menores que o limite proposto. É dividida em 4 grupos de acordo com o estudo CANONIC:

- 1) Sem ACLF: (1) paciente sem disfunção orgânica; (2) paciente com disfunção orgânica não-renal, creatinina menor que 1,5 mg/dL e sem encefalopatia hepática. A mortalidade desse grupo de pacientes em 28 dias foi de 4,7%.
- 2) ACLF grau 1: este grupo é subdividido em dois subgrupos:
 - a. Pacientes com insuficiência renal isolada;
 - b. Pacientes com disfunção orgânica não-renal e creatinina entre 1,5 e 1,9 mg/dL e/ou encefalopatia grau I ou II;
 A mortalidade desse grupo de pacientes em 28 dias foi de 22,1%.
- 3) ACLF grau 2: pacientes com duas disfunções orgânicas. A mortalidade desse grupo de pacientes em 28 dias foi de 32%.
- 4) ACLF grau 3: pacientes com 3 ou mais disfunções orgânicas. A mortalidade desse grupo de pacientes em 28 dias foi de 76,7%.

Tabela 1. Chronic Liver Failure - Organ Failure Score System

Órgão/Sistema	1 Ponto	2 Pontos	3 Pontos
Fígado	Bilirrubina <6 mg/dl	Bilirrubina entre 6 e 12 mg/dl	Bilirrubina >12 mg/dl
Rins	Creatinina <2 mg/dl	Creatinina entre 2 e 3,5 mg/dl	Creatinina >3,5 mg/dl
Encefalopatia Hepática	Grau 0	Grau 1 e 2	Grau 3 e 4
Coagulação	RNI <2	RNI entre 2 e 2,4	RNI >2,4
Circulação	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Droga vasoativa
Pulmões	PaO ₂ /FiO ₂ >300 Ou SpO ₂ /FiO ₂ > 357	PaO ₂ /FiO ₂ >200 e ≤300 Ou SpO ₂ /FiO ₂ >214 e ≤ 357	PaO₂/FiO₂ ≤200 Ou SpO₂/FiO₂ ≤214

Extraído de EALS, 2018

Nota: o texto em negrito caracteriza os critérios para diagnóstico de disfunção orgânica

* Critérios de West Haven para Encefalopatia Hepática

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Infelizmente, a exemplo do que acontece na insuficiência hepática aguda, não há tratamento para a síndrome na maioria dos cenários. Apenas em situações menos comuns, como na reativação do vírus B, há tratamento específico, que deve ser instituído o mais rápido possível. O paciente deve ser manejado preferencialmente em ambiente de terapia intensiva ou, ao menos, semi-intensiva. O fator desencadeante da ACLF deve ser investigado e tratado – peritonite bacteriana espontânea, hemorragia digestiva, hepatotoxicidade medicamentosa –, apesar de que a progressão da ACLF não é sempre interrompida mesmo com o emprego da terapêutica correta^{3,4}.

O transplante hepático é curativo tanto na ACLF quanto na hepatopatia crônica de base. Devido ao caráter progressivo e muitas vezes rápido da ACLF, o candidato ao transplante deve ser encaminhado para um centro de referência precocemente. Não há muitos dados sobre transplantes em vigência de ACLF, porém alguns estudos mostram sobrevida em 3 meses de até 80%, muito superiores ao que se esperaria na ausência de transplante^{5,14}. Pacientes com ACLF grau 3, em contrapartida, apresentam altas taxas de complicações após a cirurgia, sendo necessária atenção ainda maior a esses pacientes. Aqueles com disfunção em 4 ou mais sistemas, ou ainda um *CLIF-C ACLFs score* acima de 64 até sétimo dia após o diagnóstico, devem ser retirados da lista de transplante hepático.

Uma vez diagnosticado e classificado, é possível avaliar o prognóstico do paciente através do escore *CLIF-C ACLF* (quadro 1), que estima a mortalidade usando idade e leucometria do paciente. O resultado permite compreender em que nível de atenção o paciente deve ser internado, qual a precocidade em contatar o serviço de transplante hepático ou ainda, se é necessário limitar medidas terapêuticas diante de quadro muito avançado⁴.

Quadro 1. CLIF-C ACLF Score

$$10 \times [0,033 \times \text{CLIF OFs} + 0,04 \times \text{Idade} + 0,63 \times (\text{leucócitos}) - 2]$$

Extraído de EALS, 2018

Idade em anos; CLIF OF score da Tabela 2; sódio em mmol/L.

CONCLUSÃO

Acute-on-Chronic Liver Failure é uma síndrome bastante prevalente, de prognóstico ruim, sendo a principal causa de morte na cirrose⁹. Apesar de sua importância, carece de uma definição única usada universalmente. A ausência de padronização diagnóstica e, portanto, terapêutica impõe dificuldades à produção de grandes estudos que possam identificar agentes modificadores da história natural da doença. O tratamento clínico se restringe ao manejo do fator precipitante, muitas vezes insuficiente para reverter o processo, deixando frequentemente o transplante hepático, em caráter urgencial, como a única solução terapêutica. Diante deste cenário, *scores* prognósticos podem ser armas muito úteis ao munir o médico com informações que podem ajudar a decidir que nível de assistência prestar, bem como a necessidade e precocidade de contatar o serviço de transplante ou ainda limitar suporte para evitar medidas futilmente invasivas.

REFERÊNCIAS

1. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122-128.
2. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017;66(3):541-553.
3. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;xxx(March).
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-1437.e9.
5. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, et al. Acute-on-chronic liver failure: Excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transplant*. 2013;19(8):879-886.
6. Piano S, Tonon M, Vettore E, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;67(6):1177-1184.
7. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249-1264.
8. Shalimar, Kumar D, Vadiraja PK, et al. Acute on chronic liver failure because of acute hepatic insults: Etiologies, course, extrahepatic organ failure and predictors of mortality. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):856-864.
9. Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver*. 2002;22(SUPPL. 2):5-13.
10. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(6):2022-2033.
11. Kawai T, Akira S. Toll-like Receptors and Their Crosstalk with Other Innate Receptors in Infection and Immunity. *Immunity*. 2011;34(5):637-650.
12. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease Tolerance as a Defense Strategy. *Science (80-)*. 2012;335(6071):936-941.
13. Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015;62(1):S131-S143.
14. Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;62(1):243-252.

FLUXOGRAMA

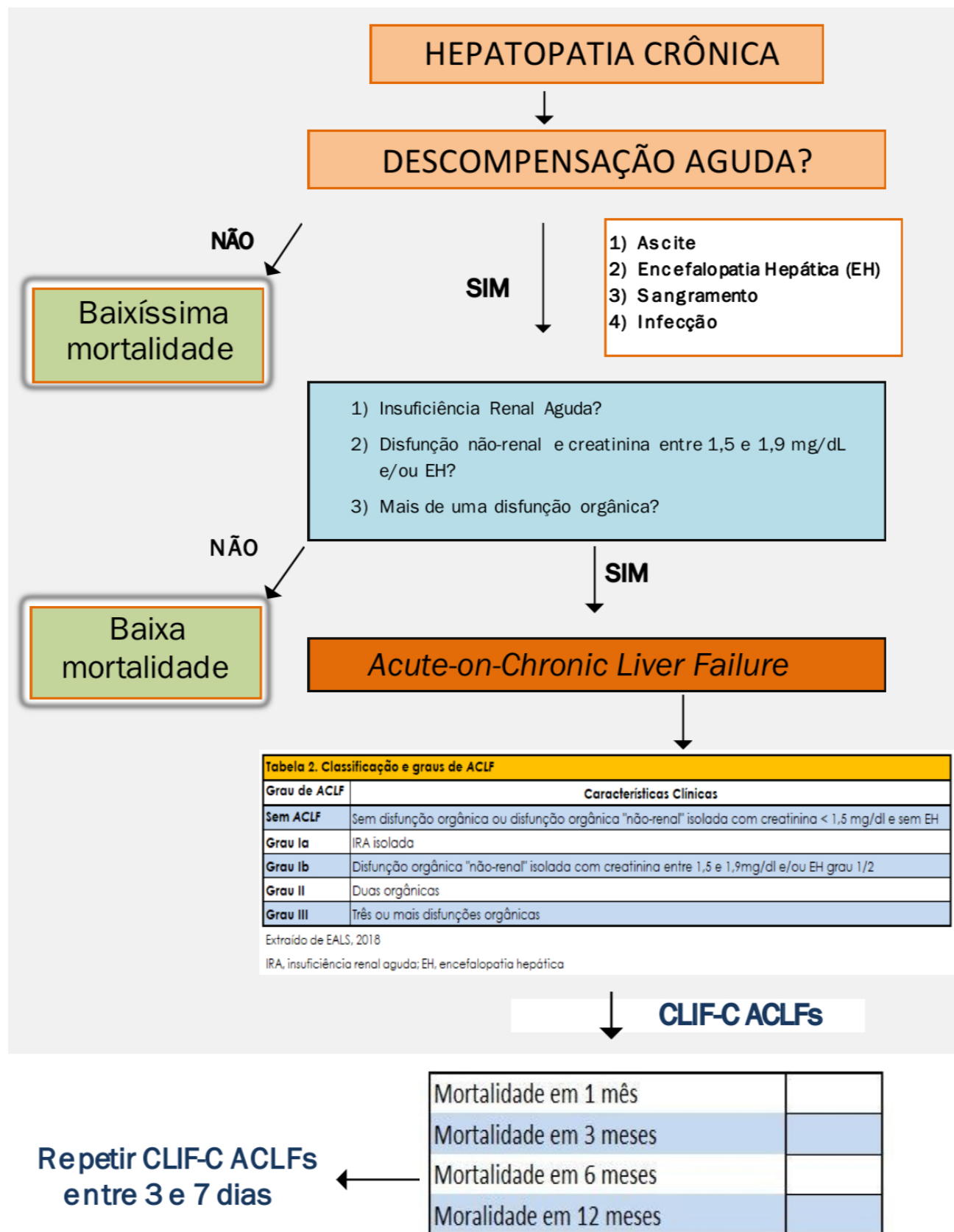


Figura 1. Fluxograma para definição prognóstica da ACLF.

MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA DO PACIENTE CRÍTICO

HEMODYNAMIC MONITORING OF THE CRITICALLY ILL PATIENT

João Felipe Galbiatti Muncinelli¹. Orientadora: Giselly Dib do Valle²

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Médica Intensivista – UTI HC-UFPR / CTSI HC-UFPR

Contato do Autor / Mail to:

João Felipe Galbiatti Muncinelli – jfmuncinelli@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A monitorização de um paciente crítico em choque tem como objetivos o diagnóstico e o entendimento do processo fisiopatológico da causa da hipoperfusão. Desse modo é essencial saber o que deve ser monitorizado, como fazer e como utilizar os dados obtidos, uma vez que nenhum método de monitorização melhora o desfecho por si só.

Inicialmente devemos entender o choque, suas causas e componentes para saber o que buscar em um paciente crítico.

O choque é definido como sendo um estado de diminuição da oxigenação celular seja pela diminuição da oferta tecidual de oxigênio (DO₂) seja pelo aumento do consumo tecidual de oxigênio (VO₂). Isto gera uma inadequação da perfusão tecidual que pode se manifestar como uma queda da pressão arterial média (PAM). Uma vez que a PAM é o produto entre o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular sistêmica (RVS) temos que o choque é: ou uma diminuição no DC ou na RVS, associado a uma queda na perfusão tecidual.

A diminuição do débito cardíaco (DC) representa uma queda do volume sistólico do ventrículo esquerdo. Fisiologicamente três fatores podem ser responsáveis por essa queda: uma diminuição da pré-carga ventricular, da contratilidade cardíaca ou um aumento na pós-carga ventricular.

A diminuição na resistência vascular sistêmica é representada pela vasodilatação sistêmica, mais notadamente uma vasodilatação arteriolar.

Entendendo o processo fisiológico do choque percebe-se que o conhecimento de alguns fatores é primordial para saber em qual frente devemos agir diante de um paciente crítico.

PRESSÃO ARTERIAL

Inicialmente, através da monitorização da pressão arterial sistêmica conseguimos ter uma estimativa do fluxo do sangue aos diversos tecidos corporais – cérebro, rins, fígado, etc., tornando esta, uma medida essencial para um paciente em choque. Porém, dentro de uma unidade de terapia intensiva temos diferentes métodos para realizarmos esta medida. Os mais utilizados são a Pressão Arterial Não Invasiva (PNI) e a Pressão Arterial Invasiva (PAI).

A PNI geralmente é medida pelos monitores multiparamétricos, nos quais ocorre uma medida automática da pressão arterial média (PAM) pela insuflação do manguito em algum membro do paciente e, por meio de algoritmos próprios, os monitores dão uma medida estimada da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD). Desse modo, percebemos que a medida mais acurada em um aparelho multiparamétrico é a da PAM¹.

A PAI por sua vez é um método invasivo, no qual é implantado um cateter intra-arterial para que ocorra a medida em tempo real da pressão arterial. Este cateter pode ser colocado na artéria femoral (medida mais fidedigna), radial, pediosa, braquial, axilar. Este método forma um sistema de vasos comunicantes que, por meio de um sistema pressurizado, mede a pressão arterial média, sistólica e diastólica. Sendo mais confiável e adequado para pacientes críticos. No contexto prático, dá-se preferência ao sítio radial pelo menor risco de infecção e de trombose quando comparado com os outros locais. As principais indicações da PAI são: incapacidade de obter a mensuração da pressão não invasiva; necessidade de monitorização batida-a-batida da pressão arterial (paciente hemodinamicamente instável ou que pode instabilizar; entre outros exemplos); necessidade de coleta frequente de gasometria arterial².

Além de ser mais acurado, a PAI é útil para análise de outras variáveis que não a pressão arterial, uma vez que ao aferir esta pressão em tempo real ela emite uma onda de pulso que é captada pelo monitor, que gera uma representação

gráfica na qual pode-se retirar várias informações úteis para o manejo do paciente em UTI. Essas informações vão ser explicadas no decorrer do texto nos tópicos específicos.

DÉBITO CARDÍACO

O débito cardíaco, como já dito, é o produto do volume sistólico e da frequência cardíaca.

A frequência cardíaca é facilmente monitorizada pelo monitor multiparamétrico e é por si só uma medida extremamente relacionada mortalidade, não é à toa que vários modelos preditores de mortalidade utilizados em UTI e PS utilizam essa variável em suas equações (MPM, SAPS III, IPS).

Para conseguir a medida do volume sistólico, e do débito cardíaco propriamente dito, necessitamos de métodos mais sofisticados não disponíveis em todos os ambientes de terapia intensiva. Essa medida não é obrigatória em um paciente crítico, uma vez que nunca foi demonstrado que a simples medição melhora mortalidade^{3,4}. Porém ela auxilia na conduta desses pacientes, como na avaliação da resposta ao volume; nos pacientes que tiveram um choque sem etiologia definida; na avaliação de disfunção do ventrículo direito; entre outros.

Os métodos para medição do débito cardíaco são divididos em métodos calibrados e métodos não calibrados. A calibração é realizada para estimar a complacência vascular que é um fator determinante para o débito cardíaco – os calibrados calculam a complacência vascular do paciente, sendo mais fidedignos uma vez que no doente hemodinamicamente instável esta complacência está em constante mudança⁵.

Os métodos calibrados são aqueles nos quais através da infusão de volume ou algum marcador, pode-se calcular a complacência vascular e assim estimar o débito cardíaco de forma mais acurada. O método mais conhecido é o cateter de artéria pulmonar (Swan-ganz). Dentre os mais modernos, temos o sistema PiCCO e o sistema LiDCO. Todos utilizam técnicas de diluição transpulmonar para realização da calibração do aparelho – o Swan-ganz e o PiCCO utilizam a termodiluição e o LiDCO utiliza o litio. O que diferencia os métodos modernos do Swan-ganz é que aqueles utilizam o chamado PCA (*Pulse contour analysis*) para estimar o Débito cardíaco, ou seja, necessitam apenas de um acesso central, e estimam o débito cardíaco pelas formas de onda da PAI, já o Swan-ganz é um cateter complexo, introduzido na artéria pulmonar do doente^{6,7}.

Os métodos não calibrados, por sua vez, são menos complexos e mais diretos. O mais conhecido atualmente é o sensor FloTrac que necessita apenas de uma PAI e faz medidas contínuas sem necessidade de calibração. A desvantagem é que, apesar de um método confiável e validado, é menos preciso que os métodos calibrados anteriormente descritos principalmente em pacientes hemodinamicamente instáveis. São, portanto, mais confiáveis em pacientes estáveis – em ambiente de centro cirúrgico e pós-operatório⁵.

RESPOSTA AO VOLUME

Um tópico muito importante dentro da terapia intensiva é a monitorização de um paciente com o intuito de estimar se ele, em um estado crítico e em choque, tem seu débito cardíaco aumentado com a infusão de volume, seja solução salina seja soluções balanceadas, e se essa expansão intravascular irá determinar aumento no consumo de O₂ e assim melhora da perfusão tecidual.

Devemos inicialmente entender como que a monitorização de um paciente com a intenção de descobrir se este paciente responde e necessita de volume nos ajuda. Ela vai nos ajudar a evitar excessos que levariam esta paciente a congestão volêmica, mais dias no ambiente de UTI, mais dias em ventilação mecânica e todas as complicações consequentes desse evento – incluindo maior mortalidade^{8,9}; a atingir a volemia adequada deste paciente para melhorar o débito cardíaco e aumentar o consumo de O₂ (VO₂); e, ainda, a conseguir definir a etiologia do choque do paciente.

Uma vez conhecida a importância da monitorização, devemos entender o que é responder a volume, e a diferença entre responder e necessitar de infusão de fluidos. Um paciente que responde a volume é aquele que, após a infusão de 500 ml de cristalóide em até trinta minutos, aumenta em pelo menos 10% o seu débito cardíaco¹⁰, porém isso não necessariamente mostra que este paciente necessita de volume, uma vez que em pacientes hígidos, a infusão de volume irá aumentar também o débito cardíaco. A necessidade de volume é medida pelo aumento da perfusão tecidual, da oferta tecidual de O₂ e, consequentemente, do consumo de O₂ (VO₂).

Os métodos conhecidos para monitorização da resposta ao volume são divididos em duas categorias principais: os métodos estáticos e os dinâmicos. Os métodos estáticos são aqueles que analisam um valor arbitrário, estimando por esse valor se o paciente necessita ou não de volume. Já os métodos dinâmicos são aqueles que utilizam a interação cardiopulmonar na ventilação mecânica para estimar a necessidade de volume.

Ambos os métodos têm seus prós e contras, porém os métodos dinâmicos, por não se basear em valores arbitrários e utilizar variações singulares de cada paciente, têm uma acurácia maior que os estáticos.

Dentre os estáticos, temos o valor da PVC como o mais conhecido e ainda utilizado. Tendo como o valor de referência da PVC entre 3-8 (transdutor eletrônico) é estimado que valores mais baixos de PVC indicam hipovolemia, ou seja, que o paciente necessita de volume e valores mais altos, hipervolemia, ou seja, que o paciente está “congesto”. Porém vários trabalhos já demonstraram que valores baixos de PVC não necessariamente têm correlação com a volemia^{11,12}. O que estudos mostram é que, quando um PVC baixa, 50% respondem a volume e 50% não respondem, sendo assim, a mensuração da PVC como preditor de resposta à volume não deve ser utilizada de forma isolada. Porém outros trabalhos sugerem que em valores extremos de PVC (menores que 6 mmHg e maiores que 15 mmHg) seu valor como preditor de fluido responsividade pode ser utilizado¹³. Ainda, se analisarmos a variação da PVC antes e após a administração de fluidos, estudos mostram que se essa variação for mínima, talvez esse paciente esteja necessitando de expansão volêmica¹⁴.

Com relação aos métodos dinâmicos, vários foram desenvolvidos, sendo os mais conhecidos a Variação da Pressão de Pulso e a Variação da Veia Cava ao USG. O primeiro é realizado medindo a diferença entre a pressão de pulso máxima e a pressão de pulso mínima, dividido pela média dessas pressões. Valores maiores ou iguais a 13% sugerem que este paciente responde a volume com uma especificidade e sensibilidade alta¹⁵. O segundo método é realizado com o USG e avalia a distensibilidade da

veia cava inferior ou superior e é calculado subtraindo o diâmetro máximo da veia cava pelo seu diâmetro mínimo e dividindo pelo diâmetro mínimo. Valores maiores que 16% são preditores de fluido responsividade¹⁶.

Porém esses métodos dependem da interação cardiopulmonar em ventilação mecânica, assim necessitam que o paciente esteja em ventilação mecânica, esteja sem esforço respiratório ("entregue ao ventilador"), esteja com um volume inspiratório maior que 8 ml/kg e esteja com PEEP baixa. Esses fatores limitam muito o uso desses métodos, que muitas vezes são extrapolados para quem não preenche os critérios acima, sem validade científica^{16,17}.

Dois métodos se mostraram interessantes na beira do leito sem necessariamente precisar de critérios específicos: (1) *Passive Raising Legs* e (2) Teste de Oclusão respiratória.

O *Passive Raising Legs* necessita de métodos de mensuração, direta ou indireta, do débito cardíaco ou da variação pressão de pulso (específico, porém pouco sensível) para ser confiável – variações na pressão arterial não predizem fluido responsividade. Uma variação de 10-15% no débito cardíaco ou de 10% na pressão e pulso um minuto após a elevação passiva das pernas do paciente sugere que ele responde a volume. Deve-se lembrar que fatores como descarga adrenérgica e aumento da pressão intra-abdominal durante o teste podem ser fatores de confusão^{18,19}.

Já o teste de Oclusão respiratória é realizado fazendo uma pausa expiratória de 15 segundos na ventilação mecânica e havendo um aumento de 5% no débito cardíaco ou de 5% na pressão de pulso do paciente nos 5 segundos finais da pausa, prediz que benefício da infusão de volume – com um valor preditivo maior que o *Passive Raising Legs* e que a variação na pressão de pulso. Uma vantagem deste método é que ele é facilmente reproduzível, não tem influência da PEEP, não necessita de bloqueio neuromuscular do doente e pode ser realizado em paciente arritmicos. Deve-se apenas ser tolerado uma apneia de 15 segundos^{20,21}.

PERFUSÃO TECIDUAL

Como já mencionado, a perfusão tecidual faz parte de definição de choque, desse modo, sua monitorização é de fundamental importância em um paciente crítico.

Inicialmente devemos entender que a perfusão tecidual tem íntima relação com a Oferta tecidual de oxigênio (DO₂) e com o consumo tecidual de oxigênio (VO₂). Em um paciente em choque, hipermetabólico, o consumo de Oxigênio nos tecidos está muito aumentado e para suprir esta demanda a quantidade de oxigênio que chega a esses tecidos deve aumentar também. Se este processo falhar, ou seja, o consumo é maior que a oferta, chegaremos em um ponto chamado de DO₂ crítico que é a falência da perfusão tecidual gerando metabolismo anaeróbio, aumento de lactato e acidose metabólica; queda de saturação venosa de oxigênio; aumento do gradiente veno-arterial de CO₂.

Percebemos a perfusão tecidual de um paciente inicialmente pela avaliação clínica, sendo que três pontos principais devem ser examinados - as chamadas janelas da perfusão.

Tabela 1. Avaliação de perfusão tecidual

1. Estado mental	• Nível de consciência
2. Pele	<ul style="list-style-type: none"> • Livedo reticular - forte correlação com o lactato e associação com maior mortalidade principalmente se persistência por mais de 6 horas²² • Tempo de Reenchimento Capilar – pressão firme no 2º quirodáctilo por 15 segundos (VR < 4,5 segundos)²³ • Frialdade de extremidades
3. Diurese	• Oligúria (< 0,5 ml/kg/hora por 6 horas)

Com relação a perfusão periférica, avaliada principalmente pelo tempo de reenchimento capilar e pela frialdade das extremidades, existe uma propriedade em alguns monitores multiparamétricos que avalia o índice de perfusão (IP). O IP é medido pelo oxímetro de pulso e alguns estudos já o validaram como um monitor confiável de queda na perfusão tecidual. Os valores variam de 0,3 a 10,0 e quanto menor o número mais hipoperfundido este paciente está^{24,25}.

Após, como já dito, a dosagem do lactato é de extrema importância uma vez que ele, na maioria das vezes, é um produto do metabolismo anaeróbio – a falência da perfusão tecidual. Porém no choque o metabolismo anaeróbio não é o único motivo de aumento do lactato. Outros fatores são: o estímulo beta-adrenérgico no choque; a inibição da piruvato desidrogenase em um paciente com disfunção mitocondrial; a deficiência do clearance hepático. Agora, independente do motivo da elevação do lactato, no choque, ele está relacionado a um pior prognóstico, principalmente se o clearance não ocorre. Assim a monitorização do valor do lactato e do seu clearance são imprescindíveis. Vale lembrar que o lactato muitas vezes aumenta sem necessariamente o paciente estar em choque. Os falsos positivos mais comuns são: câncer (principalmente hematológicos), uso de beta2-agonistas, uso de adrenalina e catecolaminas em geral, deficiência de tiamina, bacteremias, convulsão²⁶.

A saturação venosa mista de oxigênio é outra medida importante para o paciente crítico. Um dos aspectos que dificultaria sua mensuração é que ela necessita do cateter de swan-ganz, devido a necessidade de o sangue ser colhido diretamente da artéria pulmonar, mas trabalhos mostram que a medida da saturação venosa central de oxigênio – colhida pelo cateter venoso central, posicionado no átrio direito - tem uma boa correlação com a saturação venosa mista²⁷. Através da equação de Fick, percebemos que ela é um marcador da adequação entre a oferta e o consumo de oxigênio. A queda nesta saturação pode ser causada por anemia, baixo débito cardíaco e baixa saturação arterial de oxigênio – variáveis todas que mostram baixa oferta tecidual de oxigênio – e pelo aumento do metabolismo e catabolismo – o que faz aumentar o consumo tecidual de oxigênio, fator natural em um paciente em choque²⁸. A saturação venosa central tem algumas limitações: em pacientes com débito cardíaco normal ou alto ela tem um pouco menos de valor²⁸; e em pacientes em choque séptico um estudo mostrou que doentes mais graves – não sobreviventes – após 72 horas possuíam saturação venosa de oxigênio maior que os sobreviventes, isso foi explicado pela disfunção mitocondrial e dificuldade de extração de oxigênio pela periferia²⁹.

Por fim temos o gradiente veno-arterial de CO₂, que deduzindo pela fórmula do consumo de oxigênio é igual ao inverso do Débito Cardíaco. Assim ele é um marcador do fluxo sanguíneo tecidual, refletindo quanto do sangue passa pelos tecidos e retira o CO₂ utilizado. É calculado fazendo a subtração da pressão venosa de dióxido de carbono pela pressão arterial de dióxido

de carbono, sendo que valores muito altos estão associados a baixo débito cardíaco ($VR < 6$ mmHg)³⁰. Porém esta equação somente é válida para valores de CO₂ na faixa fisiológica como mostrou estudo. Assim como a saturação venosa de oxigênio, existe uma limitação do método para pacientes com débito cardíaco normal³⁰.

CONCLUSÃO

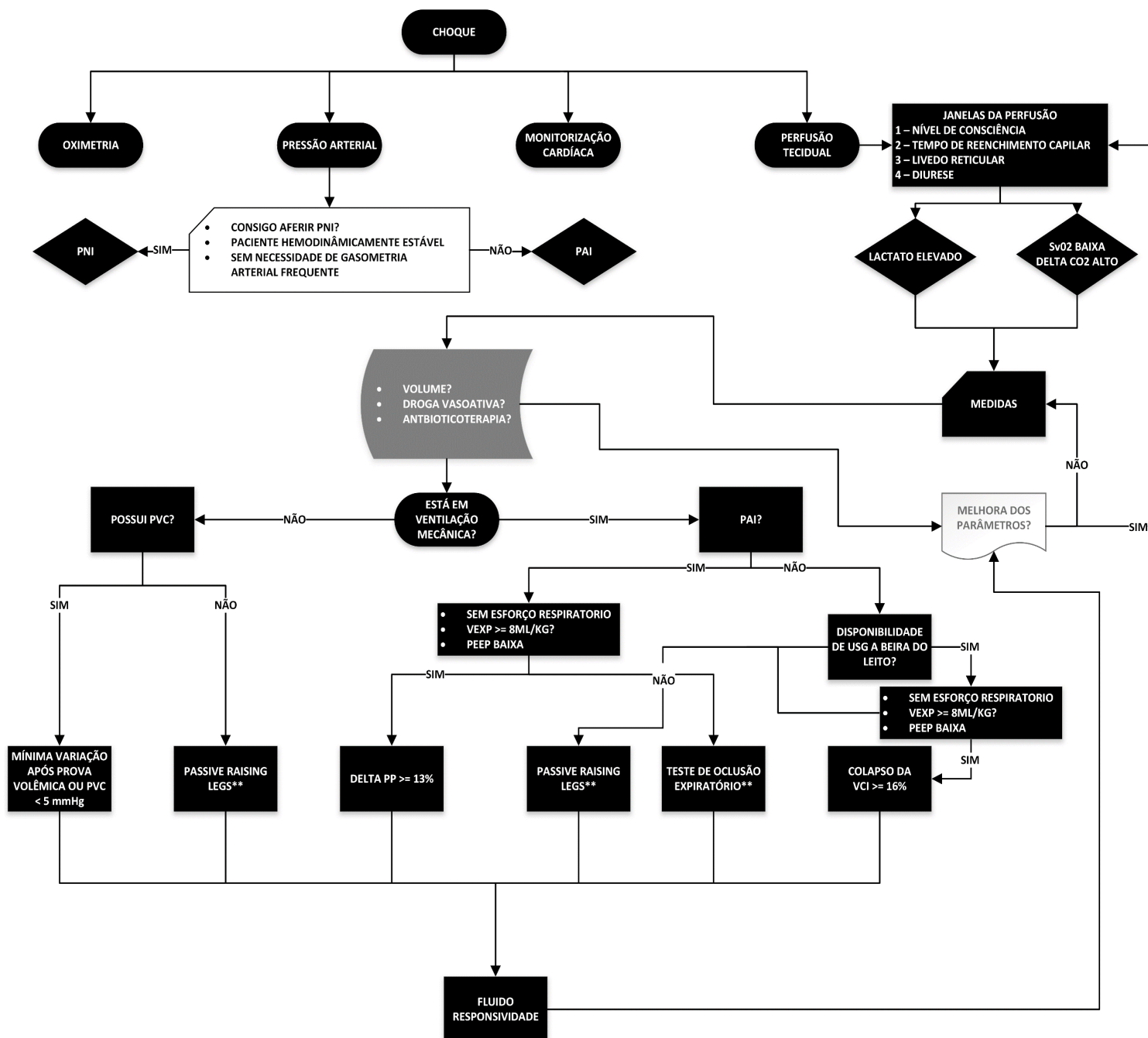
Diante do exposto percebemos a importância da adequada monitorização de uma paciente crítico e do conhecimento da fisiologia para sabermos interpretar corretamente essas medições e aplicá-las de forma adequada na prática clínica. Vale lembrar da máxima de que nenhum método de monitorização melhora o desfecho de um paciente por si só; eles nos auxiliam a tomar as decisões terapêuticas em um paciente extremamente complexo e em constante mudança. Desse modo, mais do que ter a ferramenta de monitorização disponível, deve-se ter a habilidade de interpretar os dados que essa ferramenta nos fornece.

REFERÊNCIAS

- Kim, S.-H. et al. Accuracy and Precision of Continuous Noninvasive Arterial Pressure Monitoring Compared with Invasive Arterial Pressure. *Anesthesiology* **120**, 1080–1097 (2014).
- Barbeito, A. & Mark, J. B. Arterial and Central Venous Pressure Monitoring. *Anesthesiol. Clin. North America* **24**, 717–735 (2006).
- Shah, M. R. et al. Impact of the Pulmonary Artery Catheter. *Jama* **294**, 1664–1670 (2005).
- Yu, D. T. et al. Relationship of pulmonary artery catheter use to mortality and resource utilization in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.* **31**, 2734–2741 (2003).
- Peeters, Y. et al. Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 1 – Calibrated techniques. *Anestezjol. Intens. Ter.* **47**, (2014).
- Thiele, R., Bartels, K. & Gan, T. Cardiac Output Monitoring: A Contemporary Assessment and Review. *Crit. Care Med.* 177–185 (2014). doi:10.1097/CCM.0000000000000608
- Porhomayon, J., El-Solh, A., Papadakis, P. & Nader, N. D. Cardiac output monitoring devices: An analytic review. *Intern. Emerg. Med.* **7**, 163–171 (2012).
- Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T., Walley, K. R. & Russell, J. A. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality*. *Crit. Care Med.* **39**, 259–265 (2011).
- Micek, S. T. et al. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit. Care* **17**, (2013).
- Marik, P. E. Fluid Responsiveness and the Six Guiding Principles of Fluid Resuscitation. *Crit. Care Med.* **44**, 1920–1922 (2016).
- Bentzer, P. et al. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **316**, 1298–1309 (2016).
- Marik P., E. & Cavallazzi R., E. Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense*. *Crit. Care Med.* **41**, 1774–1781 (2013).
- Biais, M. et al. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: The grey zone approach. *Crit. Care* **18**, 1–11 (2014).
- De Backer, D. & Vincent, J. L. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit. Care* **22**, 1–6 (2018).
- Yang, X. & Du, B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **18**, 1–13 (2014).
- Si, X. et al. Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients? A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth. Analg.* **47**, 1 (2018).
- Monnet, X., Marik, P. E. & Teboul, J. L. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann. Intensive Care* **6**, 1–11 (2016).
- Monnet, X., Marik, P. & Teboul, J. L. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* **42**, 1935–1947 (2016).
- Cherpanath, T. G. V. et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising. *Crit. Care Med.* **44**, 981–991 (2016).
- Biais, M. et al. End-expiratory occlusion test predicts fluid responsiveness in patients with protective ventilation in the operating room. *Anesth. Analg.* **125**, 1889–1895 (2017).
- Georges, D. et al. End-expiratory occlusion maneuver to predict fluid responsiveness in the intensive care unit: An echocardiographic study. *Crit. Care* **22**, 1–8 (2018).
- Coudroy, R. et al. Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* **41**, 452–459 (2015).
- Lima, A., Jansen, T. C., Van Bommel, J., Ince, C. & Bakker, J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **37**, 934–938 (2009).
- Pinto Lima, A., Beelen, P. & Bakker, J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit. Care Med.* **30**, 1210–1213 (2002).
- He, H. wu, Liu, D. wei, Long, Y. & Wang, X. ting. The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Crit. Care* **17**, 1–10 (2013).
- Suetrong, B. & Walley, K. R. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic. *Chest* **149**, 252–261 (2016).
- Dueck, M. H., Klimek, M., Appenrodt, S., Weigand, C. & Boerner, U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* **103**, 249–257 (2005).
- Walley, K. R. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **184**, 514–520 (2011).

29. Textoris, J. *et al.* High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit. Care* **15**, 2–7 (2011).
30. Lamia, B., Monnet, X. & Teboul, J. L. Meaning of arterio-venous PCO2 difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol.* **72**, 597–604 (2006).

FLUXOGRAMA



**** MÉTODOS QUE NECESSITAM DE AVALIAÇÃO DE DÉBITO CARDÍACO. PASSIVE RAISING LEGS COM AUMENTO DE ATÉ 10% NO DC. TESTE DE OCLUSÃO EXPIRATÓRIO COM AUMENTO DE ATÉ 5% NO DÉBITO CARDÍACO OU DE ATÉ 5% NA PRESSÃO DE PULSO.**

Figura 1. Fluxograma de monitorização hemodinâmica no paciente crítico.

MANEJO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE

PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF OBESITY

Aline Stollmeier¹. Orientadores: Adriane Maria Rodrigues², César Luiz Boguszewski³

1. Residente de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR
2. Médica do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
3. Médico do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná

Contato do Autor / Mail to:

Aline Stollmeier - aline.stollmeier@gmail.com

INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um dos maiores problemas de saúde no mundo, atualmente entendida e designada como doença crônica, com mecanismos fisiopatológicos que abrangem fatores genéticos, ambientais, fisiológicos e psicológicos¹. Está relacionada a diversas outras condições que comprometem ainda mais o estado de saúde do paciente com excesso de peso, conforme elencado na Tabela 1.

Tabela 1. Doenças e complicações relacionadas ao excesso de peso.

Pré-diabetes e Diabetes	Síndrome Metabólica	Dislipidemia
Hipertensão Arterial	Doença Cardiovascular	Câncer
Esteatose hepática não-alcoolica	Refluxo gastroesofágico	Litíase biliar
Síndrome dos ovários policísticos	Infertilidade feminina	Incontinência urinária
Apneia obstrutiva do sono	Asma	Osteoartrite
Transtornos Psiquiátricos		

Mais da metade da população brasileira apresenta excesso de peso ou obesidade e os obesos representam mais de 15% dos adultos, cerca de 30 milhões de pessoas. No entanto, apenas 10% desses indivíduos recebem o diagnóstico e menos de 2% são tratados².

FISIOPATOLOGIA

A obesidade como resultado apenas de um consumo calórico maior que o gasto é uma visão simplória, uma vez que complexos mecanismos atuam na regulação do balanço energético. Está claro que fatores ambientais “obesogênicos” da vida moderna (alimentos densamente calóricos, sedentarismo, estresse, sono inadequado, entre outros) são os responsáveis pelo aumento da prevalência da obesidade no mundo. Todavia, fatores genéticos e fisiológicos também exercem grande influência.

O componente genético, primariamente, influencia a apresentação fenotípica dos indivíduos, e estudos com famílias, gêmeos e adotados já comprovaram que a hereditariedade do IMC é alta³. Embora raras, são conhecidas onze formas monogênicas de obesidade, e mais de trezentos genes foram associados ao excesso de peso, apesar de serem responsabilizados por pequenas variações de IMC. Ainda nesse contexto, a epigenética (mudanças na transcrição gênica e tradução através de influências ambientais, sem modificações na sequência do DNA) parece ser a principal responsável pela herança do peso corporal e obesidade⁴.

A fisiopatologia do balanço energético envolve sinais do microbioma intestinal, do tecido adiposo, do pâncreas, do trato gastrointestinal e de outros órgãos periféricos que são integrados pelo sistema nervoso central. Diversos hormônios intestinais – peptídeo YY, colecistocinina, GLP-1 – são secretados em resposta à ingestão alimentar e auxiliam na sinalização da saciedade. A grelina, em contraste, é produzida pelo estômago durante o jejum e é o único fator periférico com ação orexígena. Já o tecido adiposo subcutâneo secreta leptina, hormônio que tem efeitos centrais anorexígenos. O hipotálamo, centro de integração de vias sensoriais, é responsável pelo processamento dos diversos estímulos e controla o balanço energético através da regulação da ingestão alimentar e gasto energético. No núcleo arqueado estão presentes dois grupos neuronais: um anorexígeno (neurônios

POMC/CART) e um orexígeno (neurônios NPY/AGRP). Outras regiões cerebrais contribuem para a regulação do balanço energético, através de sinais sensoriais, processos cognitivos, efeitos hedônicos do consumo alimentar, memória e atenção^{3,5}.

DIAGNÓSTICO

Apesar de algumas limitações, o Índice de Massa Corporal (IMC) é o método de escolha para rastreio e diagnóstico do excesso de peso^{1,6}. É calculado pela divisão do peso do indivíduo pela altura ao quadrado e deve ser interpretado de acordo com a musculatura, estado volêmico e outros fatores que podem interferir no resultado que não a adiposidade. Um valor de IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ sugere sobrepeso e quando $\geq 30\text{kg/m}^2$ é indicativo de obesidade. Recomenda-se que o IMC deva ser aferido anualmente, com uma avaliação mais minuciosa quando $\geq 25\text{kg/m}^2$; nos indivíduos com IMC $< 35\text{kg/m}^2$ a medida da circunferência abdominal auxilia na mensuração da adiposidade central, associada ao aumento do risco cardiovascular quando acima dos limites estabelecidos conforme o grupo étnico⁷. É essencial também identificar condições relacionadas ao excesso de peso para determinar a severidade do quadro (já listadas na Tabela 1), com rastreamento anual ou baseado em sintomas⁸. Outros métodos como bioimpedância e absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) podem ser utilizados de modo complementar em casos específicos e em protocolos clínicos.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A terapia medicamentosa deve ser considerada quando o IMC calculado é $\geq 30\text{kg/m}^2$ ou $\geq 25\text{kg/m}^2$ quando comorbidades relacionadas estiverem presentes, especialmente para pacientes com falha prévia na perda ponderal com o tratamento não farmacológico^{6,8}. As medicações antiobesidade atuam como adjuvantes no tratamento, necessariamente associadas a correções no padrão alimentar e de eventuais distúrbios alimentares presentes, e mudanças de estilo de vida, com objetivo de promover perda de peso a longo prazo sem recorrência (efeito rebote)⁸. Também deve-se avaliar a possibilidade de troca ou suspensão de medicamentos em uso pelo paciente que promovam ganho de peso. Uma vez prescrito um fármaco antiobesidade, recomenda-se a avaliação dos resultados em até 12 semanas, com adequação da dose ou retirada deste se a perda ponderal não atingir ao menos 5% do valor inicial⁸. Se a meta for alcançada e não houver efeitos colaterais significativos, pode-se considerar a manutenção da terapia por tempo indefinido, visando a estabilidade do peso atingido. A terapia por curto período (3 a 6 meses) não demonstrou benefício para a saúde em longo prazo e não é recomendada¹.

São quatro as medicações atualmente aprovadas para tratamento da obesidade no Brasil: Sibutramina, Orlistate, Liraglutida e Lorcaserina. A última, embora aprovada, ainda não está disponível comercialmente. Alguns medicamentos que se associam a perda de peso e podem ser considerados como terapia *off-label* incluem Inibidores do Cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2), Topiramato, Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Bupropiona.

1. Sibutramina

A Sibutramina é um inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina e contribui para o aumento da saciedade e a redução da ingestão alimentar. Há evidências de que a Sibutramina promova a manutenção ou até elevação do transporte de leptina no cérebro a despeito da queda de leptina sérica que é proporcional à perda de gordura corporal⁹. A dose aprovada é de 10 ou 15mg ao dia, e deve ser prescrita em Notificação de Receita B2, junto ao Termo de Responsabilidade do Prescritor, para pacientes com idade maior ou igual a 16 anos e abaixo dos 65 anos^{6,10}. Em comparação ao placebo, o dobro de pacientes consegue atingir uma perda ponderal de 5% e o triplo perde 10% ou mais de seu peso. Há benefício também na manutenção da perda de peso quanto o tratamento é continuado¹¹. Como efeitos adversos, no entanto, pode provocar elevações discretas de pressão arterial e frequência cardíaca, bem como constipação, boca seca e insônia^{6,10-12}. É contraindicada para pacientes com doença coronariana, arterial periférica ou cerebrovascular estabelecida, com ou sem diabetes, e aqueles com hipertensão mal controlada (PA $> 145 \times 90\text{mmHg}$) e em uso de antipsicóticos, inibidores da MAO, bulimia ou anorexia. É recomendação de descontinuação da Sibutramina quando duas aferições consecutivas resultarem em PA $> 145 \times 90\text{mmHg}$, aumento $> 10\text{mmHg}$ na PA sistólica ou diastólica ou aumento $> 10\text{bpm}$ na frequência cardíaca^{6,10}. Um grande estudo multicêntrico (SCOUT) evidenciou aumento significativo no risco de desfechos cardiovasculares não fatais em pacientes de altíssimo risco, sem aumento de mortalidade¹³. Esses resultados levaram à proibição da veiculação da Sibutramina na Europa e nos Estados Unidos, apesar de os eventos terem ocorrido majoritariamente em pacientes com contraindicação em bula e que tiveram a medicação mantida mesmo sem perda ponderal. Todavia, considerada segura em pacientes sem doença cardiovascular estabelecida, com análises demonstrando redução do risco cardiovascular quando há indicação precisa e perda de peso¹⁴, permanece disponível para uso no Brasil.

2. Orlistate

O Orlistate atua como inibidor de lipases gastrointestinais, o que resulta na não absorção e eliminação pelas fezes de um terço da gordura ingerida. A dose recomendada é de 1 cápsula de 120mg junto às três principais refeições do dia, e sugere-se que as gorduras componham até 30% das calorias totais ingeridas. Além da perda de peso e manutenção dessa perda, possui efeito benéfico adicional de redução de pressão arterial, insulinemia, glicemia e melhora do perfil lipídico¹⁵. A aderência, contudo, é afetada pelos efeitos colaterais gastrointestinais, que incluem esteatorreia, flatos com descarga de gordura e urgência fecal¹⁶. Deve-se atentar também para a possibilidade de deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), apesar de seus níveis tenderem a cair somente após 4 anos de uso da medicação. Nesse caso, deve-se considerar a suplementação com polivitamínicos, os quais devem ser administrados 2 horas antes ou 1 hora após a tomada de Orlistate^{6,16}. É contraindicado para os indivíduos com síndrome disabsortiva crônica ou colestase^{1,16}. É aprovado para uso a partir dos 12 anos de idade.

3. Liraglutida

A Liraglutida é um agonista do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), que age reduzindo a velocidade de esvaziamento gástrico e modulando mecanismos de prazer e recompensa cerebrais envolvidos no controle do balanço energético. A dose aprovada para tratamento da obesidade é de até 3mg ao dia via subcutânea, a qual deve ser atingida lentamente a partir de uma dose inicial de 0,6mg. Comparada ao placebo, a perda ponderal é três vezes maior quanto esta medicação está associada a dieta hipocalórica e se mantém com o uso contínuo¹⁷. Também reduz em quase 80% o risco de desenvolvimento de diabetes em 3 anos e está relacionada à melhora de apneia do sono^{17,18}. O aumento progressivo da dose é recomendado para evitar os efeitos colaterais mais comuns dessa terapia, que são as náuseas e vômitos, os quais costumam ser transitórios^{6,19}. Deve-se atentar também para o risco aumentado de colelitíase. Em roedores foi evidenciado um aumento na incidência de tumores medulares de tireoide, fato não descrito em humanos, o que é justificado pela expressão de receptores de GLP-1 nas células C da tireoide em ratos mas não em homens²⁰.

4. Lorcaserina

A Lorcaserina é um agonista seletivo do receptor de serotonina 2c (5-HT_{2c}) que estimula neurônios da pró-opiomelanocortina (POMC) no núcleo arqueado do hipotálamo, o que resulta em saciedade e redução da ingesta alimentar. A dose recomendada é de 10mg duas vezes ao dia ou 20mg uma vez ao dia na fórmula de liberação lenta. Está associada também a melhora do perfil lipídico e, em diabéticos, do perfil glicêmico^{21,22}. Não foi observado aumento do risco de eventos cardiovasculares maiores quando estudada em pacientes de alto risco²³. Entre os efeitos colaterais mais comuns estão cefaleia, tontura, náusea e hipoglicemia. Em doses supratrapêuticas, há a possibilidade de euforia e alucinações. São descritos casos de Síndrome Serotoninérgica e Síndrome Neuroléptica Maligna-like, mais incidente naqueles que fazem uso concomitante de ISRS, Bupropiona, Inibidores da Monoaminooxidase (IMAO), Lítio, antipsicóticos e Tramadol. Deve ser usada com cautela em pacientes com hepatopatia Child C e disfunção renal com taxa de filtração glomerular (TFG) entre 30-50ml/min e não é recomendada para indivíduos com TFG < 30ml/min ou insuficiência cardíaca - os estudos excluíram estes grupos²⁴.

OPÇÕES MEDICAMENTOSAS PARA USO OFF-LABEL

O uso de medicamentos não preconizados para o tratamento na obesidade é de responsabilidade do prescritor e o paciente deve ser alertado quanto à não aprovação pela agência reguladora, ainda que considerado ético e aceito quando há evidência de potencial benefício e a terapia padrão não for possível. Ainda assim, a prescrição de terapias *off-label* por médicos sem experiência no tratamento da obesidade não é recomendada pelas sociedades de Endocrinologia^{6,8}.

1. Inibidores do SGLT-2

As Glifozinas atuam nos túbulos renais reduzindo a reabsorção de glicose e de água, assim promovendo perda ponderal. Apesar de também não serem drogas licenciadas para terapia da obesidade, podem ser usadas para auxiliar na perda ponderal, especialmente em pacientes obesos e diabéticos assim como os Análogos do GLP-1. As doses recomendadas são: Empaglifozina 10 a 25mg via oral ao dia, Canaglifozina 100 a 300mg em jejum, Dapaglifozina 10mg ao dia. Infecções do trato urinário e candidíase vaginal são mais frequentes com o uso desta classe de medicamento, e também há o risco de hipotensão e hipovolemia. É contraindicada para pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 e aqueles com TFG < 45ml/min (<60 ml/min no caso da Dapaglifozina). Deve-se ter cautela para uso em pacientes com neuropatia ou doença arterial periférica, pois foi observada maior incidência de amputações com o uso da Canaglifozina. Outros riscos são o aumento de chance de fascíte necrotizante em períneo, cetoacidose euglicêmica (glicemia < 250mg/dL) e fraturas ósseas²⁵.

2. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

Alguns ISRS podem provocar perda de peso transitória, no curto prazo, com recuperação usualmente após seis meses de uso¹². A Fluoxetina, contudo, tem sua indicação na Síndrome do Comer Noturno¹, com dose recomendada nestes casos específicos de 10 a 60mg via oral ao dia, a partir de uma dose inicial de 10-20mg com aumento semanal se boa tolerância. Está associada a efeitos colaterais como insônia, cefaleia, sonolência, ansiedade, náusea, diarreia, fraqueza e redução da libido. É contraindicada para pacientes em uso de IMAO e até duas semanas após sua interrupção, pelo aumento do risco de Síndrome Serotoninérgica. Em pacientes em uso de antiagregante, anticoagulante e/ou antiinflamatórios não esteroidais, pode aumentar o risco de sangramento quando associada. Também deve-se atentar para o risco de prolongamento do intervalo QT e de hiponatremia sintomática²⁶.

3. Topiramato

O Topiramato tem efeitos inibitórios sobre receptores de glutamato, canais de sódio dependentes de voltagem e anidrase carbônica e estimula a atividade do GABA-A. Demonstrou eficácia na perda ponderal mantida com a continuidade do uso da medicação, e pode ser indicado para pacientes com ganho ponderal induzido por antipsicóticos e transtorno de compulsão alimentar. A dose recomendada é de 100 a 300mg via oral ao dia em duas tomadas, a partir de uma dose inicial 50mg dividida em duas tomadas, com aumento semanal. Nos pacientes com TFG < 70ml/min deve-se prescrever metade da dose. Está, entretanto, associado a significativos efeitos adversos potenciais, como parestesias, disfunção cognitiva, alterações de humor, litíase renal, acidose metabólica, miopia aguda e teratogenicidade. Assim, o medicamento é contraindicado para os indivíduos com glaucoma agudo de ângulo fechado, etilistas e aqueles com acidose metabólica já em uso de metformina. Os riscos devem ser alertados para mulheres em idade fértil e não deve ser prescrito para aquelas que não fazem contracepção com método eficaz e seguro ²⁷.

4. Bupropiona

A Bupropiona é uma opção de tratamento para obesidade aprovada pelo FDA quando associada à Naltrexona. A Bupropiona é um inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina e a Naltrexona um antagonista opioide; a Bupropiona estimula os neurônios POMC (com produção de alfa-MSH e beta-endorfina) e a Naltrexona potencializa este efeito por impedir o feedback negativo da beta-endorfina sobre os neurônios POMC. Todavia, não dispomos da medicação combinada no Brasil e, separadamente, as doses são maiores que as recomendadas para esse fim – comprimido de 150mg de Bupropiona quando a dose inicial indicada é de 90mg ao dia e 50mg de Naltrexona a despeito dos 8mg sugeridos. Os efeitos colaterais mais comuns da Bupropiona incluem insônia, cefaleia, náusea, constipação, taquicardia e tremores. Pode desencadear mania, hipomania, psicose, ideação suicida, crise convulsiva e hipertensão. É contraindicada para pacientes com epilepsia, lesões extensas de sistema nervoso central, anorexia e bulimia²⁸.

PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

Uma cirurgia bariátrica é considerada bem-sucedida se houver $\geq 50\%$ de redução do excesso de peso em 5 anos⁶. Os pacientes que apresentam reganho de peso ($\geq 25\%$ da perda ponderal), não responderam à intervenção intensiva no estilo de vida e não são candidatos a reoperação podem ser considerados para tratamento farmacológico, preferencialmente com as medicações aprovadas para tratamento da obesidade, mas também com as drogas off-label mencionadas previamente ¹.

FLUXOGRAMA

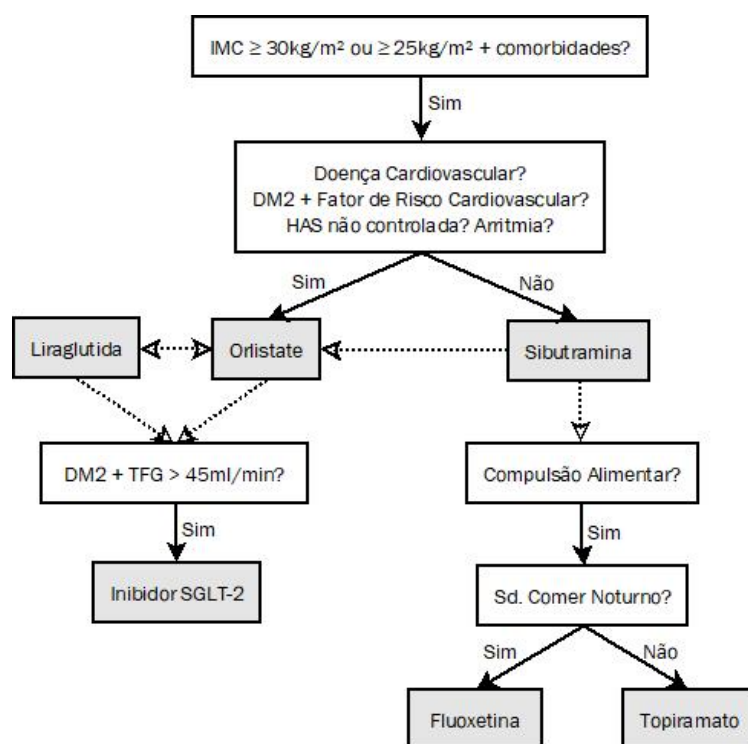
Sugerimos, ao final deste protocolo, um algoritmo (ver Fluxograma 1) para orientar a terapia de escolha para um paciente obeso conforme seu perfil de comorbidades. Advertimos, no entanto, que um diagrama hierárquico para preferências de medicação aplicável a todos os pacientes não é cientificamente justificado¹. Para a elaboração deste fluxograma consideramos as indicações, riscos e custo-benefício das opções terapêuticas atualmente disponíveis. Não foram incluídas a Lorcaserina, por ainda não ser comercializada no mercado farmacêutico brasileiro, e a Bupropiona, também sem apresentação com a dose recomendada e por considerarmos sua prescrição de maior risco para o médico não especialista, visto ser uma medicação não padronizada para este fim e com potenciais efeitos colaterais significativos.

REFERÊNCIAS

- Garvey, W. T. *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients With Obesity. *Endocr. Pract.* **22**, 842–884 (2016).
- ANS. Agência Nacional De Saúde Suplementar Diretoria De Normas E Habilitação Dos Produtos Gerência De Monitoramento Assistencial Coordenadoria De Informações Assistenciais. (2017). at <http://www.ans.gov.br/images/Manual_de_Diretrizes_para_o_Enfrentamento_da_Obesidade_na_Saude_Suplementar_Brasileira.pdf>
- Van Der Klaauw, A. A. & Farooqi, I. S. The hunger genes: Pathways to obesity. *Cell* **161**, 119–132 (2015).
- Pigeyre, M., Yazdi, F. T., Kaur, Y. & Meyre, D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin. Sci.* **130**, 943–986 (2016).
- Heymsfield, S. B. & Wadden, T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N. Engl. J. Med.* **376**, 254–266 (2017).
- Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4.Ed. **4**, 1–188 (2016).
- Idf, T. New consensus definition of the metabolic syndrome. *Br. J. Cardiol.* **12**, 180 (2005).
- Apovian, C. M. *et al.* Pharmacological management of obesity: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 342–362 (2015).
- Rodrigues, A. M. *et al.* The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 1621–1626 (2002).
- EMS. Bula para o Profissional - Cloridrato de sibutramina monoidratado.
- James, W. P. T. *et al.* Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: A randomised trial. *Lancet* **356**, 2119–2125 (2000).
- Suplicy, H. *et al.* A comparative study of five centrally acting drugs on the pharmacological treatment of obesity. *Int. J. Obes.* **38**, 1097–1103 (2014).
- Carlo, Waldemar a., Finer, M.D., Walsh, Michele C., *et al.* Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N. Engl. J. Med.* 1991–2002 (2010). doi:10.1056/NEJMoa1414264
- Caterson, I. D. *et al.* Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: Results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes, Obes. Metab.* **14**, 523–530 (2012).
- Davidson, M. H. *et al.* Weight Control and Risk Factor Reduction in Obese Subjects Treated for 2 Years With Orlistat. *Jama* **281**, 235 (1999).
- Orlistat: Drug information. (2018). at <www.uptodate.com>
- Pi-Sunyer, X. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N. Engl. J. Med.* **373**, 11–22 (2015).
- Blackman, A. *et al.* Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: The scale sleep apnea randomized clinical trial. *Int. J. Obes.* **40**, 1310–1319 (2016).
- Liraglutide: Drug information. (2018). at <www.uptodate.com>
- Boess, F. *et al.* Effect of GLP1R agonists tasoglutide and liraglutide on primary thyroid C-cells from rodent and man. *J. Mol. Endocrinol.* **50**, 325–336 (2013).
- Fidler, M. C. *et al.* A One-Year Randomized Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Obese and Overweight Adults: The BLOSSOM Trial for the BLOSSOM Clinical Trial Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **96**, 3067–3077 (2011).
- O’Neil, P. M. *et al.* Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: The BLOOM-DM study. *Obesity* **20**, 1426–1436 (2012).

23. Bohula, E. A. *et al.* Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight or Obese Patients. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa1808721 (2018). doi:10.1093/nq/s3-II.46.389-a
24. *Lorcaserin: Drug information.* (2018). at <www.uptodate.com>
25. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 1–16 (2018). at <www.uptodate.com>
26. Fluoxetine: Drug information. 1–28 (2018). at <www.uptodate.com>
27. Topiramate: Drug information. 1–24 (2018). at <www.uptodate.com>
28. Bupropion: Drug information. 1–21 (2018). at <www.uptodate.com>

FLUXOGRAMA



As setas tracejadas representam opções terapêuticas se suspensão por falha ou efeito adverso, ou para associação em casos individualizados. Observações adicionais referentes às medicações: **não indicar** Liraglutida se história pregressa ou familiar de câncer medular de tireoide ou NEM 2; Orlistate se síndrome disabsortiva intestinal, colestase ou nefropatia por oxalato; Inibidor SGLT-2 se pé diabético; Sibutramina se insuficiência hepática grave, uso de antipsicóticos ou IMAO; Fluoxetina se uso de IMAO; Topiramato se etilismo, glaucoma de ângulo fechado, mulheres em idade fértil sem anticoncepção eficaz.

Figura 1. Fluxograma do manejo farmacológico da obesidade.