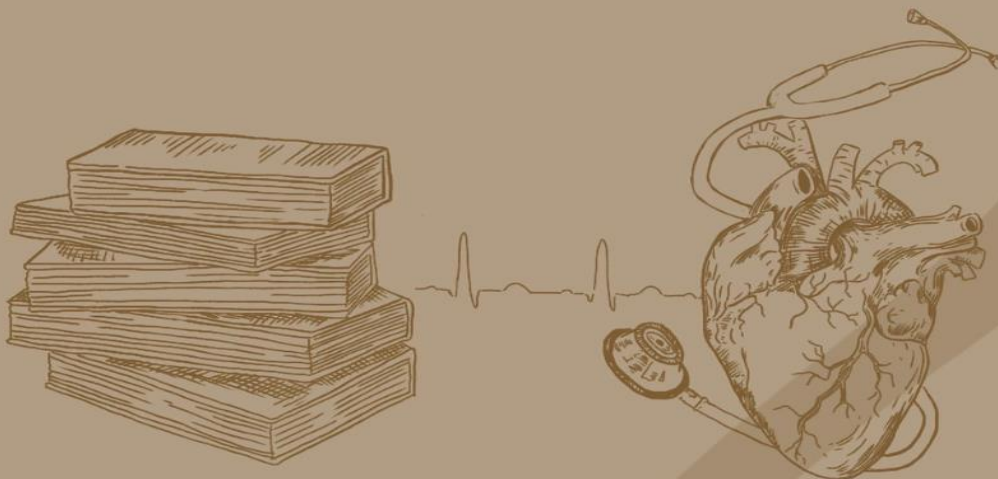


# DO BÁSICO AO INTERNATO



**Organizadores: Lucas Henrique de Carvalho Machado  
Mariana Nunes Lima Dias  
Laís Boczar Dias  
Vinicius Fonseca Bernardes**

DO BÁSICO AO  
**INTERNATO**

Capa: Lara Fonseca Bernardes

Formato: E-book

Nº de Páginas: 222

Ano de edição: 2024

Editora: Univás

**Patrocinadores:**



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP

Machado, Lucas Henrique de Carvalho. (Org.)

Do básico ao internato / Organização de Lucas Henrique de Carvalho Machado, Mariana Nunes Lima Dias, Laís Boczar Dias, Vinicius Fonseca Bernardes. – Pouso Alegre: Univás, 2024.

222f.: il.

Vários autores

ISBN: 978-65-85924-08-5

1. Cardiologia. 2. Nefrologia. 3. Medicina Intensiva. 4. Endocrinologia. I. Mariana Nunes Lima Dias (Org.). II. Laís Boczar Dias (Org.). III. Vinicius Fonseca Bernardes (Org.). IV. Título.

CDD - 610

Bibliotecária responsável: Michelle Ferreira Corrêa: CRB/6-3538

Copyright © 2024

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte, que não seja para qualquer fim comercial e que haja autorização prévia, por escrito, do autor.

## SUMÁRIO

<b>PREFÁCIO .....</b>	<b>8</b>
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica .....</b>	<b>9</b>
<i>Adilson Isaías de Oliveira Júnior, Matheus de Paula Ramos Batista, Sasha Barbosa da Costa Pimenta Duarte.....</i>	
<b>Febre Reumática .....</b>	<b>20</b>
<i>Fábio Jardim Bueno, Gustavo Alberto Lemes Santos, Sasha Barbosa da Costa Pimenta Duarte .....</i>	
<b>Tromboembolia Pulmonar.....</b>	<b>33</b>
<i>Maísa Marques Barros, Guilherme Kallás Hueb, Maurício Landulfo Jorge Guerrieri, Alexandre Ciappina Hueb .....</i>	
<b>Dissecção Aguda da Aorta.....</b>	<b>46</b>
<i>Daniel Bregonci Trancoso Wernsbach, Maria Eduarda Faria Coelho Costa, Maria Laura Resch Ribeiro Maglioni, Alexandre Ciappina Hueb.....</i>	
<b>Complicações Mecânicas do Infarto Agudo do Miocárdio com Supra Desnivelamento do Segmento ST.....</b>	<b>69</b>
<i>William Burato Evaristo, Guilherme Kallás Hueb, Alexandre Ciappina Hueb.....</i>	
<b>Choque Cardiogênico.....</b>	<b>79</b>
<i>Lucas Alves Bartelega, Guilherme Kallás Hueb, Maurício Landulfo Guerrieri, Alexandre Ciappina Hueb.....</i>	
<b>Nefropatia Diabética .....</b>	<b>92</b>
<i>Lívia Arruda Silva, Otho Melo de Figueiredo, Daniela dos Santos Zica Noronha.....</i>	
<b>Nefrolitíase .....</b>	<b>101</b>
<i>Letícia Ribeiro Prado, Lívia Legati Sarto, Daniela dos Santos Zica Noronha.....</i>	
<b>Insuficiência Renal Aguda .....</b>	<b>119</b>
<i>Ana Carolina de Abreu Salles, Daniela dos Santos Zica Noronha.....</i>	
<b>Doença Renal Crônica.....</b>	<b>131</b>
<i>Anna Gabriela Almeida Alves, Daniela dos Santos Zica Noronha.....</i>	
.....	

<b>Sepse.....</b>	<b>140</b>
<i>Guilherme Miranda Bócoli, Laís Nogueira de Barros, Mario Lúcio Marques Leal.....</i>	
<b>Punção de Acesso Venoso Central.....</b>	<b>153</b>
<i>Poliana Custódio Zampollo, Mario Lúcio Marques Leal .....</i>	
<b>Obesidade .....</b>	<b>169</b>
<i>Maíra Pinto Lessa, Karen Luiza de Oliveira, Renato de Rezende Gama Veiga.....</i>	
<b>Insuficiência Adrenal .....</b>	<b>178</b>
<i>Fernanda Moraes Ramos, Renato de Rezende Gama Veiga .....</i>	
<b>Hipotireoidismo.....</b>	<b>188</b>
<i>Maria Júlia Rotella Fernandes Fusco Nogueira, Renato de Rezende Gama Veiga.....</i>	
<b>Hipertireoidismo .....</b>	<b>196</b>
<i>Gabriela Cristina Pereira Moreira, Renato de Rezende Gama Veiga.....</i>	
<b>Dislipidemia.....</b>	<b>204</b>
<i>Rafaela De Oliveira Pereira, Julia Lima De Paiva, Renato de Rezende Gama Veiga.....</i>	
<b>Diabetes Mellitus Tipo 1.....</b>	<b>214</b>
<i>Ana Laura Calheiros Vieira, Maria Fernanda Salles Carneiro, Renato de Rezende Gama Veiga .....</i>	

## PREFÁCIO

Há tempo ressentimos a ausência de um texto único e abrangente com temas da área médica, abordando assuntos de relevância adaptado às nossas próprias necessidades.

Com objetivo de trazer um opúsculo, sem a pretensão de esgotar o assunto como convém aos compêndios e sem ser demasiadamente curto, como anotações dos cadernos para não cair na superficialidade e omissão, o desafio foi aceito pelo acadêmico Lucas Machado, aluno da 6<sup>a</sup>. série do curso de medicina, que o abraçou com entusiasmo, encontrando ressonância numa plêiade de alunos e professores da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS).

O resultado veio à tona como um texto prático e consistente alicerçado em fontes seguras, buscando oferecer ao leitor uma fonte confiável de boas práticas médicas, e colocando ao seu alcance um manual para consulta sempre que for necessário orientar a melhor conduta nas enfermarias, consultórios ou no pronto-socorro.

Como obra inaugural traz consigo o compromisso de ser continuamente enriquecida com novos capítulos e atualizações constantes, tendo em vistas a evolução vertiginosa e permanente da medicina.

Parabenizo ao autor acadêmico Lucas Machado, pelo esforço e dedicação que hora se veem contemplados, assim como aos demais alunos e professores colaboradores.

Parabenizo também nossa instituição maior, a Univás, na figura do seu reitor Prof. José Dias da Silva Neto, por ter fornecido o apoio necessário, sem o qual, nada seria possível.

Agradeço a honra de prefaciá-la esta obra, o que muito me envaidece.

Elias Kallas

Professor Emérito da Universidade do Vale do Sapucaí

## **Hipertensão Arterial Sistêmica**

*Adilson Isaías de Oliveira Júnior, Matheus de Paula Ramos Batista, Sasha Barbosa da Costa  
Pimenta Duarte*

### **Introdução**

A hipertensão arterial (HA), popularmente conhecida como “pressão alta”, é uma condição crônica definida por valores persistentemente elevados de pressão arterial (PA) que, se não for devidamente controlada, pode gerar repercussões sistêmicas causadas por lesões de órgãos-alvo (LOA). É o principal fator de risco modificável para complicações cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVC). A HA é um importante problema de saúde pública, com alta prevalência e morbimortalidade elevada.

Possui fisiopatologia multifatorial, que depende de uma série de fatores genéticos, ambientais e sociais. Existe uma discussão quanto aos valores que definem hipertensão arterial, com divergências entre diretrizes. A Diretriz Brasileira de Hipertensão publicada em 2020 define HA quando os valores aferidos no consultório são:  $\geq 140$  mmHg para PA sistólica (PAS) e  $\geq 90$  mmHg para PA diastólica (PAD), medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva.

A prevenção e o tratamento adequados da HA são essenciais para reduzir a carga de doenças e promover a longevidade na população mundial. No tratamento da HA deve ser considerado não somente o valor da PA, mas também o risco cardiovascular global para desenvolvimento de doença aterosclerótica, tendo os pacientes com alto risco cardiovascular o maior benefício do tratamento de redução da PA.

### **Epidemiologia**

A mortalidade da HA está associada à LOA. No ano de 2017, dados da Carga Global das Doenças (GBD) revelam que 28,8 % do total de mortes entre as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) foram causadas pelas doenças cardiovasculares (DCV). Ainda, segundo o GBD, observou-se que a elevação da PAS foi o principal fator de risco, responsável por 10,4 milhões de mortes e 218 milhões de DALYs. Em 2010, a prevalência de HA ( $\geq 140/90$  mmHg e/ou em uso de medicação anti-hipertensiva) foi de 31,0%, sendo maior entre homens (31,9%)

do que entre as mulheres (30,1%). Um estudo de tendência mundial da PA entre 1975-2015, que avaliou 19,1 milhões de adultos, mostrou que em 2015 o número estimado de adultos com HA era de 1,13 bilhões sendo 597 milhões de homens e 529 milhões de mulheres, indicando um aumento de 90% no número de pessoas com HA, principalmente nos países subdesenvolvidos e emergentes. O estudo mostrou que a prevalência de HA diminuiu nos países desenvolvidos e em alguns de média, enquanto nos países de baixa renda aumentou ou se manteve. Os fatores analisados nesse estudo seriam o envelhecimento da população e a exposição aos outros fatores de risco, como ingestão elevada de sódio e baixa de potássio, além do sedentarismo.

Os dados de prevalência no país tendem a variar de acordo com a metodologia e a casuística utilizadas. De acordo a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, 21,4% (IC 95% 20,8-22,0) dos adultos brasileiros autorrelataram HA, enquanto, analisando as medidas de PA obtidas e uso de medicação anti-hipertensiva, o percentual de adultos com PA maior ou igual que 140 por 90 mmHg chegou a 32,3% (IC 95% 31,7- 33,0). Detectou-se que a prevalência de HA foi maior entre homens, além de, como esperado, aumentar com a idade por todos os critérios, chegando a 71,7% para os indivíduos acima de 70 anos.

### **Fisiopatologia**

Sabe-se que a manutenção da PA é fundamental para que exista boa perfusão periférica dos órgãos. A equação abaixo determina a PA e suas relações:

$$\text{Pressão Arterial (PA)} = \text{Débito Cardíaco (DC)} \times \text{Resistência Vascular Sistêmica (RVS)}$$

Assim sendo, para que ocorra a manutenção de forma efetiva da PA, existem mecanismos de controle no corpo humano que agem sobre o DC ou RVS para manter esses níveis pressóricos adequados. O sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático e o controle do volume plasmático (principalmente pelos rins) contribuem para o equilíbrio pressórico de forma fisiológica.

Na HA ocorre um desequilíbrio entre o DC e a RVS, geralmente com o DC aumentado e/ou RVS aumentada, sendo desencadeado por fatores locais, neurais, humorais, cardíacos, volume sanguíneo, vasoconstritores e vasodilatadores.

Em pacientes em que o DC é normal ou levemente aumentado e a RVS está elevada (maioria), esse padrão é típico de hipertensão primária e de hipertensão por aldosteronismo primário, feocromocitoma, doença de parênquima renal e doença renovascular.



Na HAS primária existem alterações em praticamente todos os mecanismos de controle da PA (neuro-humorais e renais), sendo difícil definir quais os que tiveram papel preponderante no desencadeamento e mesmo na manutenção de valores elevados de PA.

A fisiopatologia da HA é complexa e multifatorial. O aumento da atividade simpática ocorre precocemente na HA e está associado à LOA. Além disso, há evidências de disfunção em importantes reflexos do organismo (receptores cardiopulmonares, quimiorreceptores e, principalmente, dos barorreceptores) envolvidos na modulação da atividade simpática na HAS.

A angiotensina II desempenha um papel no desenvolvimento da HA, com ações vasoconstritoras, associação com disfunção endotelial e remodelamento vascular e por induzir inflamação de baixo grau. A aldosterona, além de promover reabsorção de sódio no ducto coletor cortical, tem outros efeitos que contribuem para disfunção endotelial, vasoconstrição e hipertensão.

A disfunção endotelial no cenário de HA está relacionada a uma combinação de lesão direta mediada pelo aumento da PA e pelo aumento de mediadores inflamatórios e do estresse oxidativo.

Deficiência de fatores vasodilatadores também está relacionada ao surgimento de HÁ (ex: bradicinina e óxido nítrico), associada ao excesso de fatores vasoconstritores (ex: angiotensina e noradrenalina).

### **Complicações**

Inicialmente, a HA não resulta em alterações patológicas. No entanto, cronicamente, ocorre de forma frequente as LOA (apresentadas no quadro 1), com comprometimento de diversos órgãos-alvo (cérebro, rins e sistema cardiovascular, principalmente). Estas LOA causam aumento adicional do risco cardiovascular, levando a aumento de complicações como IAM, doença coronariana, insuficiência cardíaca, AVC, insuficiência renal e morte.

## Quadro 1- Lesões em órgãos-alvo

### Quadro 5.2 – Lesões em órgãos-alvo

Hipertrofia ventricular esquerda
ECG (índice Sokolow-Lyon (SV1 + RV5 ou RV6) $\geq$ 35 mm; RaVL > 11 mm; Cornell voltagem > 2440 mm.ms ou Cornell índice > 28 mm em homens e > 20 mm em mulheres (GR: I, NE: B)
ECO: IMVE $\geq$ 116 g/m <sup>2</sup> nos homens ou $\geq$ 96 g/m <sup>2</sup> nas mulheres (GR: IIa, NE: B)
ITB < 0,9 GR (GR: IIa, NE: B)
Doença renal crônica estágio 3 (RFG-e entre 30 e 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
Albuminúria entre 30 e 300 mg/24h ou relação albumina/creatinina urinária 30 a 300 mg/g (GR: I, NE: B)
VOP carótido-femoral > 10 m/s (GR: IIa, NE: A)

*ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ITB: índice tomazelo-braquial; RFG-e: ritmo de filtração glomerular estimado; VOP: velocidade de onda de pulso.*

Fonte: Adaptado de Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2020. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>.

### Etiologia

Quanto à etiologia, a HA é classicamente dividida em primária (ou essencial) e secundária.

A maioria dos pacientes (90-95%) tem HA primária, com a etiologia relacionada a fatores ambientais e distúrbios em múltiplos genes, sendo frequente a presença de antecedentes familiares de hipertensão nestes pacientes.

A HA secundária é a forma decorrente de uma causa identificável, que pode ser tratada com uma intervenção específica, a qual determina cura ou melhora do controle pressórico (ex: secundária a doença renal crônica, doença renovascular, apneia obstrutiva do sono, coarctação de aorta, além de causas endócrinas como hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma, Cushing e por uso de hormônios exógenos ou de medicamentos, drogas e substâncias exógenas).

### Fatores de risco

Há diversos fatores de risco (FR) associados a HA. Estima-se que os fatores genéticos podem influenciar os níveis de PA entre 30-50%. Com o envelhecimento, ocorre enrijecimento progressivo e da perda de complacência das grandes artérias, sendo a idade avançada um importante FR. Em faixas etárias mais jovens, a PA é mais elevada entre homens, mas a elevação pressórica por década se apresenta maior nas mulheres. Entre os fatores socioeconômicos, podemos destacar menor escolaridade e condições de habitação inadequadas, além da baixa renda familiar, como fatores de risco significativo para HA. No Brasil, não há uma diferença significativa entre negros e brancos no que diz respeito à prevalência de HA. FR

como sedentarismo, obesidade, uso de determinadas medicações, uso de álcool e drogas ilícitas estão também associados a HA, assim como o consumo elevado de sódio.

### **Quadro clínico**

De forma geral, trata-se de uma “doença silenciosa”, podendo cursar com diversas complicações. Sabe-se que a maioria dos pacientes são assintomáticos, sendo o diagnóstico de HA estabelecido em consultas de rotina ou de forma comum somente após ocorrer LOA ou evento cardiovascular agudo, como IAM e AVC. Em situações em que há elevação pressórica importante, o paciente pode apresentar nuchalgia, cefaléia, epistaxe, zumbidos, turvação visual, precordialgia ou escotomas cintilantes, por exemplo.

### **Diagnóstico**

A avaliação inicial de um paciente com HA inclui a confirmação do diagnóstico, a suspeita e a identificação de causa secundária, além da avaliação do risco cardiovascular. A avaliação do paciente hipertenso deve ser feita valorizando dados da anamnese e exame físico, além de exames complementares indicados de forma individualizada. Na anamnese dos pacientes com HA é essencial incluir: tempo de diagnóstico e tratamentos anti-hipertensivos instituídos previamente (medicamentos e doses); os sintomas que indiquem a evolução da doença hipertensiva, especialmente a presença de LOA; os antecedentes pessoais e familiares; identificação de fatores de risco específicos para doença cardiovascular e renal; presença de comorbidades e aspectos biopsicossociais, culturais e socioeconômicos relevantes; o eventual uso de outros medicamentos, e drogas lícitas e ilícitas, que não anti-hipertensivos, que possam interferir na PA, bem como pesquisar indícios na história clínica que sugiram causas secundárias de HAS.

Segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão 2020 devem ser objetivos a serem alcançados com o exame físico os expressos na tabela 1.

## Tabela 1 - Manejo do paciente

**TABELA 2** Dados necessários a serem obtidos com o exame físico nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica<sup>1</sup>

1. Obter medidas repetidas e acuradas em ambos os braços da PA
2. Medir parâmetros antropométricos: peso, altura, FC, CA e cálculo do IMC
3. Procurar sinais de lesões em órgãos-alvo
4. Detectar características de doenças endócrinas como Cushing, hiper ou hipotireoidismo
5. Examinar a região cervical: palpação e ausculta das artérias carótidas, verificação de estase jugular e palpação de tireoide
6. Avallar o aparelho cardiovascular: desvio de ictus e propulsão à palpação; na ausculta, presença de B3 ou B4, hiperfonese de segunda bulha, sopros e arritmias
7. Avaliar o sistema respiratório: ausculta de estertores, roncos e sibilos
8. Observar as extremidades: edemas, pulsos em membros superiores e inferiores (na presença de pulsos femorais diminuídos, sugere coarctação de aorta, doença da aorta ou ramos)
9. Palpar e auscultar o abdômen: frêmitos, sopros, massas abdominais indicativas de rins policísticos e tumores (podem sugerir causas secundárias ou LOA)
10. Detectar déficits motores ou sensoriais no exame neurológico
11. Realizar fundoscopia ou retinografia (quando disponível): identificar aumento do reflexo dorsal, estreitamento arteriolar, cruzamentos arteriovenosos patológicos, hemorragias, exsudatos e papiledema (sinais de retinopatia hipertensiva)

PA: pressão arterial, FC: frequência cardíaca, CA: circunferência abdominal, IMC: índice de massa corpórea.

Fonte: Barroso et al., 2021.<sup>1</sup>

Fonte: Adaptado de Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2020. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>.

Para os pacientes com HA um conjunto básico de exames deverá ser solicitado como estabelecido na Tabela 2. Demais exames podem ser solicitados de forma individualizada, especialmente no cenário de investigação de HÁ secundária.

## Tabela 2 - Possíveis exames laboratoriais

**TABELA 7** Exames subsidiários básicos que devem ser solicitados de rotina ao paciente com hipertensão arterial sistêmica

Análise de urina (GR: I, NE: C)
Potássio plasmático (GR: I, NE: C)
Creatinina plasmática (GR: I, NE: B)
Glicemia de jejum (GR: I, NE: C) e HbA1c (GR: I, NE: C)
Estimativa do ritmo de filtração glomerular (GR: I, NE: B)
Colesterol total, HDLc e triglicérides plasmáticos (GR: I, NE: C)*
Ácido úrico plasmático (GR: I, NE: C)
Eletrocardiograma convencional (GR: I, NE: B)**

\* O LDLc é calculado pela seguinte fórmula: LDLc: colesterol total – (HDLc + triglicérides/5) (quando a dosagem de triglicérides for abaixo de 400 mg/dL). \*O LDLc também tem sido dosado por alguns laboratórios, fazendo parte da rotina laboratorial. \*\*Critério de detecção de HVE – Sokolow-Lyon: SV1 + RV5,6 > 35 mm – Cornell voltage: RaVL + SV3 > 20 mm (mulher), > 28 mm (homem). Fonte: Barroso et al., 2021.<sup>1</sup>

Fonte: Adaptado de Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2020. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>.

Para estimativa do risco cardiovascular global o fluxograma apresentado na figura 1 pode ser considerado.

Fluxograma para estimativa do risco cardiovascular global

	Doença aterosclerótica ou equivalente		
Sim			Alto risco
Não	Escore de risco global	<p>&lt; 5% Hfam Dcv prematura - Não</p> <p>&lt;5% Hfam Dcv prematura - Sim</p> <p>5–10% Fatores agravantes – Não</p> <p>5–10% Fatores agravantes - Sim</p> <p>10 – 20% Feminino</p> <p>10 – 20% Masculino sem Fatores</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Risco médio</p> <p>Risco médio</p> <p>Alto risco</p> <p>Alto risco</p> <p>Risco médio</p> <p>Risco médio</p>

Fonte: Manual de Clínica Médica. 2.ed. SANAR, 2020.

Os esfigmomanômetros auscultatórios ou oscilométricos são os métodos preferidos para medir a PA. Critérios básicos devem ser obedecidos para aferição adequada da PA, dentre eles: uso de manguitos adequados às características do braço do examinando; fazer com que o braço esteja ao nível do coração; utilizar aparelhos validados e que estejam devidamente calibrados; fazer as medidas em ambiente tranquilo, silencioso, sem que o paciente converse durante as medidas; assegurar que a pessoa examinada não esteja com a bexiga cheia, não tenha feito exercícios físicos vigorosos previamente e não tenha feito uso de bebidas que possam interferir com a pressão arterial: café, chá, alcoólicos. O diagnóstico de HA deve ser baseado em medições repetidas da PA em consultório em mais de uma consulta ou pela medida de PA fora do consultório com uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e/ou da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). Os valores estabelecidos para diagnóstico de HA estão resumidos na tabela 2

Tabela 3 - Valores de PA

<b>Categoria</b>	<b>PAS (mmHg)</b>		<b>PAD (mmHg)</b>
PA no consultório	≥ 140	e/ou	≥ 90
MAPA 24 horas	≥ 130	e/ou	≥ 80
Vigília	≥ 135	e/ou	≥ 85
Sono	≥ 120	e/ou	≥ 70
MRPA (MAPA 5 dias)	≥ 130	e/ou	≥ 80

MAPA: monitorização ambulatória da pressão arterial; MRPA: monitorização residencial da pressão arterial; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica.

Fonte: Adaptado de Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2020. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>.

### Hipertensão do Avental Branco (Hab) e Hipertensão Mascarada (HM)

A HAB refere-se à condição em que a PA é elevada no consultório, mas é normal quando medida pela MAPA ou MRPA. Por outro lado, a HM refere-se a pacientes nos quais a PA é normal no consultório, mas é elevada quando medida por MRPA ou MAPA.

### Classificação

A classificação da PA de acordo com a medição no consultório encontra-se resumida no quadro 2.

Quadro 2 - Parâmetros para HAS

<b>Classificação*</b>	<b>PAS (mmHg)</b>		<b>PAD (mmHg)</b>
PA ótima	< 120	e	< 80
PA normal	120-129	e/ou	80-84
Pré-hipertensão	130-139	e/ou	85-89
HA Estágio 1	140-159	e/ou	90-99
HA Estágio 2	160-179	e/ou	100-109
HA Estágio 3	≥ 180	e/ou	≥ 110

HA: hipertensão arterial; PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. \*A classificação é definida de acordo com a PA no consultório e pelo nível mais elevado de PA, sistólica ou diastólica. \*\*A HA sistólica isolada, caracterizada pela PAS ≥ 140 mmHg e PAD < 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAS nos intervalos indicados. \*\*\*A HA diastólica isolada, caracterizada pela PAS < 140 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg, é classificada em 1, 2 ou 3, de acordo com os valores da PAD nos intervalos indicados.

Fonte: Adaptado de Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2020. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>.

## **Tratamento**

### Tratamento não medicamentoso (TNM)

O TNM da HA refere-se ao estímulo à prática de hábitos capazes de prevenir a elevação da PA em normotensos ou promover sua redução nos hipertensos. Baseia-se em mudanças no estilo de vida de forma geral, ressaltando práticas que condizem com a melhora na qualidade de vida e no controle do peso, que impactam na redução de valores de PA. Recomenda-se reeducação alimentar, restrição de sódio (sendo o máximo 2g por dia de sódio ou 5g de sal), atividade física de leve a moderada intensidade, cessação do tabagismo, restrição do consumo de bebidas alcoólicas (30g por dia de etanol para homens e 15g para mulheres) e controle do estresse.

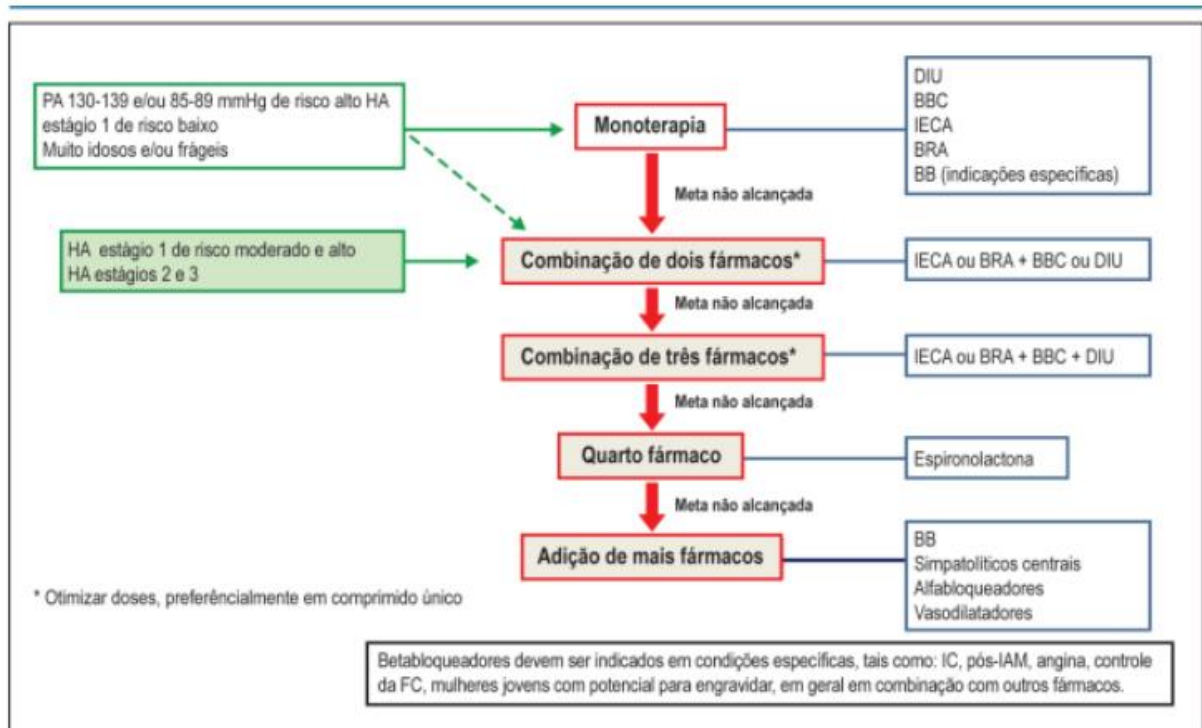
### Tratamento medicamentoso (TM)

Possui o objetivo de redução da PA, mas principalmente da redução de morbimortalidade cardiovascular. As diretrizes mais recentes têm recomendado o início de tratamento farmacológico nos pré-hipertensos de risco cardiovascular alto. Nos hipertensos estágio I, o tratamento poderá ser iniciado com monoterapia ou associação de fármacos, neste caso preferencialmente em combinação fixa. Em todos os demais cenários, a combinação de fármacos é preferida.

São consideradas classes medicamentosas preferenciais para o tratamento da HA os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas de canal de cálcio (ACC) e diuréticos tiazídicos (DT). Os betabloqueadores (BB) constituem também uma opção, mas indicados em situações específicas da doença hipertensiva, como após síndromes coronarianas agudas, na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER), na presença de arritmias supraventriculares ou no controle da frequência cardíaca (FC), quando, em geral, são usados em combinação a outros fármacos. Outras classes de fármacos, como os alfabloqueadores, os simpatolíticos centrais, os antagonistas da aldosterona e os vasodilatadores diretos ficam reservados para uso em pacientes que apresentem dificuldade no controle da PA mesmo em uso das classes preferenciais em combinação.

O fluxograma para TM da HA proposto pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão 2020 encontra-se na figura 1

Figura 1 - Tratamento



Fonte: Adaptado de Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2020. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>.



## Referências

1. Barroso et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2020. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(3):516-658.
2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al: Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension, 2018;72:53-90. doi 10.1161/HYP.0000000000000084.
3. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, [Internet] 2020. [Citado 10 nov 2023]. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/pdf/Diretriz-HAS-2020.pdf>.
4. Jatene IB, Ferreira JFM, Drager LF et al. Tratado de cardiologia SOCESP. 5.ed. Santana de Parnaíba (SP): Editora Manole; 2022.
5. Manual de Clínica Médica: do diagnóstico ao tratamento. Sanarmed. 2.ed.
6. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al: Measurement of blood pressure in humans: A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension, 2019; 73:35-66.

## **Febre Reumática**

*Fábio Jardim Bueno, Gustavo Alberto Lemes Santos, Sasha Barbosa da Costa Pimenta*

*Duarte*

### **Resumo**

A febre reumática (FR) é uma doença inflamatória sistêmica causada por uma reação tardia a um quadro de faringoamigdalite pelo *Estreptococo* beta-hemolítico do grupo A. Por mais que nos últimos anos tenha se notado grande redução dos casos mundialmente, esses ainda permanecem elevados, aproximadamente 500.000 novos casos anualmente. É uma doença de distribuição universal, ocorrendo majoritariamente em crianças e adultos jovens. Sendo fortemente ligada à predisposição individual, baixos níveis socioeconômicos e baixa qualidade de saúde. Entre os principais sintomas estão poliartrite, cardite, eritema marginatum, nódulos subcutâneos e coreia de Sydenham. O diagnóstico da FR é realizado por meio das manifestações clínicas e exame físico detalhado, sendo auxiliado pelos Critérios de Jones, que engloba os principais sintomas e alguns exames complementares como reagentes de fase aguda e ECG. O tratamento se baseia no alívio sintomático que o paciente apresenta durante a fase aguda e na erradicação do estreptococo beta-hemolítico do grupo A.

### **Introdução**

A FR é uma doença inflamatória sistêmica, de caráter não supurativo, que ocorre tardiamente a uma infecção das vias aéreas superiores (faringotonsilite) causada pelo *Streptococcus pyogenes* (*Estreptococo* beta-hemolítico do grupo A). É decorrente de uma resposta imune tardia em indivíduos predispostos.

Trata-se de doença que frequentemente está associada a más condições de vida e pobreza. Assim, embora tenha ocorrido uma redução considerável na incidência de FR nas últimas décadas, com a consequente redução da prevalência da cardiopatia reumática crônica, a doença continua sendo um importante problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento. Anualmente, estima-se que ocorram por volta de 500.000 novos casos de FR mundialmente, determinando uma prevalência de mais de 15 milhões de casos de cardite reumática. Aproximadamente 233.000 pessoas morrem todos os anos em consequência desta doença.

Entre as manifestações clínicas, a de maior relevância dessa condição reumática é o comprometimento cardíaco, que é caracterizado, na maioria das vezes, por uma valvulite, predominantemente das valvas mitral e aórtica, cuja evolução pode gerar sequelas graves e incapacitantes como a denominada de cardiopatia reumática crônica (CRC).

### **Epidemiologia**

No Brasil, as infecções mais frequentes causadas pelo Estreptococo beta-hemolítico do grupo A são a faringotonsilite e o impetigo, entretanto apenas a faringotonsilite está associada ao surgimento da FR, sendo a probabilidade de desenvolvimento da FR após episódio de infecção estreptococo não tratada próxima de 3%.

A doença possui uma distribuição universal, porém apresenta maior incidência em crianças e adultos jovens, predominando na faixa etária de 5 a 15 anos (referente a epidemiologia da faringoamigdalite), sendo muito rara antes dos 3 anos de idade. É característica de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, uma vez que está fortemente associado a baixos níveis socioeconômicos vividos pela maioria da população. Nestes países o acesso à saúde é deficitário, fato que leva a privação da população ao tratamento correto do estreptococo, item importante para a profilaxia da FR.

Seguindo a projeção do modelo epidemiológico da Organização Mundial de Saúde (OMS) e de acordo com o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), estima-se que no Brasil ocorram cerca de 10 milhões de faringoamigdalites estreptocócicas anualmente, somando aproximadamente 30.000 novos casos de FR, dos quais 15.000 podem evoluir com acometimento cardíaco, sendo a principal causa de cardiopatia adquirida em crianças e adultos jovens nos países em desenvolvimento.

### **Etiologia**

O desenvolvimento da febre reumática está relacionado com a ocorrência de um quadro prévio de faringoamigdalite, causada pelo Estreptococo beta-hemolítico do grupo A, principalmente em crianças e adultos jovens. Para se instalar o quadro, acredita-se que seja necessário que o indivíduo apresente uma predisposição genética ainda não muito compreendida. E no decorrer de um intervalo de aproximadamente 21 dias após a ocorrência do quadro infeccioso, é notado o aparecimento de sinais e sintomas que constituirão a FR.

Fatores ambientais e socioeconômicos estão fortemente ligados à ocorrência da doença, assim como alimentação inadequada, carência de saúde e habitações em aglomerados que levam a maior chance de adquirir a faringoamigdalite e, portanto, maior chance de desenvolver a doença.

### **Fisiopatologia**

Muito se discute sobre a origem da FR. Atualmente, acredita-se que ocorra devido uma reação de hipersensibilidade. Nesse sentido, a doença pode estar associada à ocorrência de uma reação cruzada de anticorpos produzidos inicialmente para combater o patógeno, mas que passaram a reconhecer as próprias células do organismo como alvos, processo conhecido como mimetização molecular. Além disso, tem-se o conhecimento de que tanto as respostas mediadas pelos linfócitos T, quando pelos linfócitos B estão envolvidos no processo inflamatório da FR, assim como a produção de citocinas inflamatórias, que são responsáveis pela exacerbação da resposta autoimune, sendo responsáveis pela manutenção e progressão da lesão valvar crônica.

No processo inflamatório cardíaco, a reação entre as proteínas M do *Streptococcus pyogenes* e as proteínas miosina, queratina e outros tecidos cardíacos estão fortemente interligadas. Dessa maneira, uma reação inflamatória desencadeada em reação ao *Streptococcus pyogenes* leva ao desenvolvimento de uma inflamação, principalmente, no miocárdio e no endotélio de valvas cardíacas. No miocárdio, as valvas cardíacas são as primeiras acometidas, sob a forma de pequenas verrugas, ocasionando o espessamento e deformação dessas válvulas, por fim originando estenoses ou insuficiência.

Em relação às lesões articulares, originam-se devido à semelhança do ácido hialurônico do estreptococo com o ácido presente no tecido humano, ocorrendo a formação de anticorpos que por mecanismos já citados, apresentam como alvo a cartilagem articulares.

Da mesma maneira, anticorpos que reagem de forma cruzada com a membrana dos estreptococos mencionados agem contra o citoplasma de neurônios nos núcleos caudado e subtalâmico do cérebro ocasionando a coreia de Sydenham.

Ocorre ação de anticorpos e linfócitos T do hospedeiro - que inicialmente eram dirigidos contra os antígenos estreptocócicos - que por mimetismo, passam a reconhecer células/estruturas do próprio organismo como alvos a serem combatidos. Fato que leva ao surgimento de lesões cardíacas, articulares e neurológicas.

## Quadro clínico

A FR apresenta manifestações clínicas diversas, com amplo espectro de gravidade. A fase aguda da doença tem duração de 10 a 12 semanas. As manifestações mais comuns da FR são a cardite (50-70%) e a artrite (35-66%), seguidas pela coreia (10-30%) e, em menor frequência, mas com grande especificidade, os nódulos subcutâneos (0-10%) e o eritema marginado (< 6%), podendo haver uma variabilidade nas manifestações clínicas, dependendo de circunstâncias específicas de cada população.

A FR manifesta-se aproximadamente 21 dias após um quadro de faringoamigdalite, trazendo, primeiramente, como sintomas um quadro agudo de febre, edema e dores articulares que muitas vezes podem causar impossibilidade de movimentação. O aparecimento desse quadro em uma criança maior de 3 anos, pré-escolar, escolar ou adolescente deve sempre levantar a hipótese de febre reumática<sup>5</sup>. O diagnóstico diferencial se faz com outras causas de poliartrite como a endocardite bacteriana, a forma sistêmica da artrite reumatoide juvenil, a gonococemia, as artrites reativas, entre outras.

As manifestações clínicas de maior valor diagnóstico são: poliartrite, cardite, eritema marginatum, nódulos subcutâneos e coreia de sydenham<sup>6</sup>. Manifestações menos específicas como poliartralgia e febre são de baixo valor diagnóstico<sup>7</sup>.

O período de latência entre a faringoamigdalite e a febre reumática geralmente se encontra na faixa de 2 a 4 semanas, com no mínimo 1 semana e no máximo 5 semanas.

Quando se inicia um quadro com poliartrite, geralmente é agudo e marcado por febre alta e prostração.

Uma manifestação rara da doença é a pneumonite reumática, diagnosticada como infiltrados pulmonares na radiologia do tórax, com predomínio das bases.

Na maioria das vezes, a febre e os sintomas articulares são as manifestações mais precoces. A cardite geralmente aparece junto com a artrite ou poucos dias após. A coreia tende a ser mais tardia, ocorrendo geralmente após as outras manifestações terem ocorrido.

A seqüela valvar, definida como CRC, requer geralmente 1-2 anos para se estabelecer como tal, já que a maioria dos casos de cardite clínica leve ou subclínica regride ou não progride nesse período, quando não há recidivas. As manifestações da FR aguda são autolimitadas, com exceção das lesões valvares, que tendem a persistir e agravar. As sequelas valvares têm maior probabilidade de serem observadas após uma recorrência do que no primeiro surto, e a magnitude das lesões tem sido associada ao grau de comprometimento cardíaco durante a fase aguda, às recidivas e ao nível educacional.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico da FR é clínico, não existindo sinal patognomônico ou exame específico, sendo utilizado para confirmação diagnóstica os critérios de Jones. Deve-se excluir outras doenças que, em alguns aspectos, se confundem com a FR.

Além das manifestações clínicas e alterações em exame físico, os exames laboratoriais auxiliam na afirmação do diagnóstico da FR e na detecção da infecção pelo *Streptococo β hemolítico do grupo A*. Seguem abaixo descrições dos critérios diagnósticos:

### Descrição dos critérios maiores de Jones:

**Poliartrite:** a artrite é um processo inflamatório que cursa com um edema na articulação ou associação da dor articular com a limitação de movimentos. É uma das primeiras manifestações e a mais comum entre os critérios maiores, ocorrendo entre 60 – 80 % dos casos de FR. A artrite da FR é tipicamente poliarticular, migratória e assimétrica, acometendo preferencialmente as grandes articulações como cotovelos, punhos, joelho, ombro e tornozelo. O fato de ser migratória significa que enquanto um processo inflamatório de uma articulação está apresentando melhora, uma outra articulação começa a inflamar. O tempo de duração do processo inflamatório em uma articulação varia entre 1-5 dias Não há deformidade articular permanente nem evolução para artropatia crônica, porém algumas deformidades transitórias podem acontecer, como exemplo a Síndrome de Jaccound (que se refere a um discreto desvio ulnar dos dedos, causado por uma fibrosite periarticular).

**Cardite:** é o principal determinante do prognóstico a curto e longo prazo, uma vez que, é a manifestação mais grave, pois é a única capaz de deixar sequelas e levar à morte. Tem um aparecimento precoce, em geral nas 3 primeiras semanas da fase aguda. É caracterizada pela inflamação generalizada do coração, com predomínio do envolvimento endocárdico. Um sinal fortemente associado à quase totalidade dos casos de cardite reumática é o sopro cardíaco orgânico, principalmente no foco mitral, decorrente de uma valvulite.

**Coreia de Sydenham (CS):** é uma síndrome que se instala geralmente após alguns meses do início do quadro de FR, causa uma desordem neurológica com movimentos rápidos involuntários e incoordenados, característica que desaparecem durante o sono e aumentam com estresse e esforço. Os movimentos começam, geralmente, pelas mãos e, posteriormente, acometendo os pés e a face. Tem maior incidência em crianças e adolescentes do sexo feminino. O surto dura, em média, de 2 a 3 meses, e até 1 ano.

**Nódulos subcutâneos:** se assemelham aos nódulos subcutâneos de outras colagenoses, como a artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. No caso, da FR são nódulos múltiplos, arredondados, de tamanhos variados (0,5 a 2 cm), firmes, móveis, indolores e recobertos por pele normal, sem características inflamatórias. Que se localizam principalmente sobre proeminências e tendões extensores. Os nódulos apresentam aparecimento tardio (1 a 2 semanas após as outras manifestações), regredindo rapidamente com o tratamento.

**Eritema Marginatum:** é um rash eritematoso maculopapular, com bordas nítidas avermelhadas, serpiginosas e com centro claro, de contornos arredondados ou irregulares. Lesões múltiplas, indolores, não pruriginosas, podendo haver fusão.

#### Descrição dos critérios menores de Jones:

**Febre:** está presente no início do surto agudo e associado a quase todos os surtos de artrite.

**Artralgia:** consiste em dor presente em grandes articulações sem sinais inflamatórios agudos ou alterações funcionais.

**VHS (velocidade de hemossedimentação):** reagente de fase aguda. Apresenta elevação nas primeiras semanas da doença.

**PCR (proteína C reativa):** reagentes de fase aguda. Apresenta aumento no início da fase aguda e diminuição no final da 2ª ou 3ª semana. É um exame mais fidedigno que o VHS.

**Intervalo PR prolongado no ECG:** o intervalo PR pode aumentar mesmo na ausência de cardite.

Os critérios de Jones modificados pela American Heart Association (AHA) em 1992 (Tabela 1) devem ser utilizados para o diagnóstico do primeiro surto da doença. A apresentação de duas manifestações maiores ou uma maior e duas menores, acrescida da evidência de infecção estreptocócica recente, indica alta probabilidade de FR. Os critérios de Jones revistos pela OMS e publicados em 2004 (Tabela 2) destinam-se também ao diagnóstico das recorrências da FR em pacientes com CRC estabelecida.

Tabela 1 - Critérios de Jones modificados para o diagnóstico de febre reumática

<b>Critérios Maiores</b>	<b>Critérios Menores</b>
Cardíte	Febre
Artrite	Artralgia
Coréia de Sydenham	Elevação dos reagentes de fase aguda (VHS, PCR)
Eritema marginado	Intervalo PR prolongado no ECG
Nódulos subcutâneos	

Fonte: Adaptado de Dajani et al. Jones criteria 1992 Update – AHA22.

Evidência de infecção pelo estreptococo do grupo A por meio de cultura de orofaringe, teste rápido para EBGA e elevação dos títulos de anticorpos (ASLO).

Tabela 2 - Critérios da Organização Mundial da Saúde (2004) para o diagnóstico do primeiro surto, recorrência e cardiopatia reumática crônica (baseados nos critérios de Jones modificados)

<b>Categorias Diagnósticas</b>	<b>Critérios</b>
Primeiro episódio de febre reumática	2 maiores ou 1 maior e 2 menores + evidência de estreptocócica recente <sup>3</sup>
Recorrência de febre reumática em pacientes sem doença cardíaca reumática estabelecida	2 maiores ou 1 maior e 2 menores + evidência de estreptocócica recente <sup>3</sup>
Recorrência de febre reumática em pacientes com doença cardíaca reumática estabelecida	2 menores + evidência de estreptocócica recente <sup>3</sup>
Coreia de Sydenham Cardíte reumática de início insidioso	Não é exigida a presença de outra manifestação maior ou evidência de infecção estreptocócica anterior <sup>3</sup>
Lesões valvares crônicas de cardiopatia reumática, pacientes que se apresentam inicialmente com estenose mitral pura, dupla lesão mitral e/ou doença valvar aórtica	Não há necessidade de critérios adicionais para o diagnóstico de CRC <sup>3</sup>

\*Pacientes podem apresentar apenas poliartrite ou monoartrite + três ou mais sinais menores + evidência infecção estreptocócica prévia. Esses casos devem ser considerados como “febre reumática provável” e orientados a realizar profilaxia secundária, sendo submetidos a avaliações cardiológicas periódicas; Endocardite infecciosa deve ser excluída; Alguns pacientes com recidivas não preenchem esses critérios; Cardiopatia congênita deve ser excluída; Fonte: OMS 2004 ou Adaptado de WHO Technical Report Series 923, Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease, Geneva 20042.



Os critérios maiores e menores foram divididos em relação a sua especificidade com a FR e não em relação com a frequência das manifestações. Devido a isso, sintomas como epistaxe, dor abdominal, anorexia, fadiga, perda de peso e palidez podem ocorrer nesses pacientes, mas não estão incluídos nos critérios de Jones.

A infecção pelo Estreptococo beta-Hemolítico do grupo A é sugestiva em um quadro de faringite recente e confirmada a partir de exames laboratoriais, sendo a cultura de orofaringe o método mais eficaz com sensibilidade maior que 90%, o teste rápido para detecção de antígeno tem sensibilidade de 80%. O diagnóstico da faringoamigdalite pelo Estreptococo beta-Hemolítico do grupo A é importante pois permite um tratamento antimicrobiano adequado, e também a prevenção primária da FR<sup>4</sup>.

O Eletrocardiograma é um exame complementar inespecífico, podem ocorrer diversas alterações sendo a mais comum é o aumento do intervalo PR.

Ecocardiograma é recomendado para todos os pacientes com suspeita de Febre Reumática ou até mesmo os casos já confirmados<sup>9</sup>. A alteração mais frequente é a regurgitação mitral que está presente na maioria das vezes na fase aguda da doença, seguida da regurgitação aórtica que é mais presente na fase crônica<sup>3,4</sup>.

Rx de tórax é importante para investigar a presença de sinais de congestão pulmonar e cardiomegalia.

Os diagnósticos diferenciais das principais manifestações da FR estão expostos na tabela 3.

Tabela 3 - Diagnósticos diferenciais

<b>Artrite</b>	<b>Cardite</b>	<b>Coreia</b>	<b>Nódulo Subcutâneo</b>	<b>Eritema Marginado</b>
<b>Infeciosa:</b> rubéola, caxumba, hepatite	<b>Infeciosa:</b> pericardites e perimiocardites	<b>Infeciosa:</b> encefalites virais	<b>Doenças reumáticas:</b> artrite idiopática juvenil, lúpus eritematoso sistêmico	<b>Infeciosa:</b> septicemias
<b>Bacterianas:</b> gonococos, meningococos, endocardite bacteriana	<b>Doenças reumáticas:</b> lúpus eritematoso sistêmico, artrite	<b>Doenças reumáticas:</b> lúpus sistêmico	<b>Outros:</b> nódulos subcutâneos benignos	<b>Reações a drogas</b>

	idiopática juvenil			
<b>Reativas:</b> pós-entéricas ou pós-infecções urinárias	<b>Outros:</b> sopro inocente, sopro anêmico, aorta bicúspide, prolapso de valva mitral	<b>Outros:</b> síndrome antifodofolipase, coreia familiar benigna		<b>Doenças reumáticas</b>
<b>Doenças hematológicas:</b> anemia falciforme				<b>Idiopático</b>
<b>Doenças reumáticas:</b> lúpus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil, vasculites				

Fonte: Adaptado de Barbosa *et al.* Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2009.

## **Tratamento**

O tratamento de pacientes com febre reumática compreende três fases: a primeira medida terapêutica se baseia na profilaxia primária ou erradicação dos estreptococos da orofaringe, a segunda fase tem o objetivo de diminuir o processo inflamatório, a fim de minimizar as repercussões clínicas sobre o coração, articulações e sistema nervoso central, e promover o alívio dos principais sintomas, a fase final do tratamento visa a profilaxia secundária ou prevenção de novos surtos.

A primeira medida terapêutica se baseia na eliminação do Estreptococo beta-Hemolítico do grupo A, sendo caracterizada como profilaxia primária da FR (suas recomendações podem ser encontradas na tabela 4). O tratamento tem o objetivo de diminuir o processo inflamatório, a fim de minimizar as repercussões clínicas sobre o coração, articulações e sistema nervoso central, e promover o alívio dos principais sintomas.

Tabela 4 - Recomendações para a profilaxia primária da febre reumática

Medicamento/Opção	Esquema	Duração
<b>Penicilina G Benzatina</b>		
Peso < 20 kg	600.000 UI IM	Dose única
Peso ≥ 20 kg	1.200.000 UI IM	Dose única
<b>Penicilina V</b>		
	25-50.000 U/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h	10 dias
Adulto	500.000 U 8/8h	10 dias
<b>Amoxicilina</b>		
	30-50 mg/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h	10 dias
Adulto	500 mg 8/8h	10 dias
<b>Ampicilina</b>	100 mg/kg/dia VO 8/8h	10 dias
<b>Em caso de alergia à penicilina:</b>		
<b>Estearato de eritromicina</b>		
	40 mg/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h	10 dias
Dose máxima	1 g/dia	10 dias
<b>Clindamicina</b>	15-25 mg/kg/dia de 8/8h	10 dias
Dose máxima	1.800 mg/dia	10 dias
<b>Azitromicina</b>	20 mg/kg/dia VO 1x/dia (80)	3 dias
Dose máxima	500 mg/dia	3 dias

Fonte: Adaptado de Barbosa et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2009.

A profilaxia secundária consiste na administração contínua de antibiótico específico ao paciente portador de FR prévia ou cardiopatia reumática comprovada, com o objetivo de prevenir colonização ou infecção de via aérea superior pelo Estreptococo beta-Hemolítico do grupo A, com conseqüente desenvolvimento de novos episódios da doença. A droga de escolha é a penicilina G benzatina, com dose recomendada 1.200.0000 U por via intramuscular profunda nos pacientes acima de 20 Kg e 600.000 U naqueles abaixo de 20 Kg<sup>75,81</sup>, com intervalo a cada três semanas. Para pacientes com alergia à penicilina está indicada a sulfadiazina na dose de 500 mg, até 30 kg, e dose de 1 g, acima de 30 kg. Nos casos comprovados de alergia à sulfa e à penicilina, a eritromicina deve ser empregada. Recomendações para a duração da profilaxia secundária encontram-se na tabela 5.

Tabela 5 - Recomendações para a duração da profilaxia secundária

<b>Categoria</b>	<b>Duração</b>	<b>Nível de evidência</b>
FR sem cardite prévia	Até 21 anos ou 5 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período <sup>2</sup>	I-C
FR com cardite prévia; insuficiência mitral leve residual ou resolução da lesão valvar	Até 25 anos ou 10 anos após o último surto, valendo o que cobrir maior período <sup>2</sup>	I-C
Lesão valvar residual moderada a severa	Até os 40 anos ou por toda a vida <sup>282</sup>	I-C
Após cirurgia valvar	Por toda a vida <sup>2</sup>	I-C

Fonte: Adaptado de Barbosa *et al.* Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2009.

A profilaxia secundária regular previne recorrências da doença e reduz a severidade da cardiopatia residual, de modo a prevenir, conseqüentemente, mortes decorrentes de valvopatias severas

A hospitalização é recomendada nos casos de cardite moderada ou grave, artrite incapacitante e coreia grave.

Para os pacientes com FR aguda é recomendado o repouso relativo por duas semanas. Nos casos de cardite moderada ou grave, recomenda um repouso relativo por 4 semanas. O retorno às atividades diárias vai depender da melhora dos sintomas clínicos e da normalização ou redução do VHS e PCR.

Nos casos de febre, recomenda-se como primeira opção o uso de paracetamol, ou dipirona como segunda opção. Não é recomendada a utilização de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) como antitérmico, inclusive o ácido acetilsalicílico, até a confirmação do diagnóstico de FR.

O tratamento da artrite é realizado com o uso dos AINEs. A primeira opção de tratamento é o ácido acetilsalicílico (AAS) 80-100 mg/kg/dia por um período de quatro a oito semanas. O naproxeno 10 a 20 mg/kg/dia é uma alternativa ao AAS apresentando uma boa eficácia. A indometacina está indicada nos casos de artrite reativa pós-estreptocócicas. Em casos de artrite isolada não há indicação no uso de corticóides somente nos casos de cardite associada.

No tratamento da cardite está indicado o uso de corticóides nos casos de cardite moderada e grave, sendo usada a prednisona (1 a 2 mg/kg/dia), por via oral, com dose máxima de 80 mg/dia, por 2 a 3 semanas, após esse tempo é recomendado reduzir 20% a 25% da dose

a cada semana. Na cardite leve as recomendações são bastante controversas: a) não usar terapia anti-inflamatória; b) usar AAS ou c) usar corticoide em doses e duração menores.

É indicado realizar o tratamento para possíveis quadro de insuficiência cardíaca ou fibrilação atrial, conforme diretrizes específicas.

Em relação a cardite refratária em casos de lesão valvar grave, principalmente da valva mitral com ruptura de cordas tendíneas ou com perfuração das cúspides valvares a cirurgia cardíaca na FR aguda está indicada.

Para o tratamento da Coreia é priorizado o repouso do paciente e a permanência em ambiente tranquilos, evitando-se assim estímulos externos. O tratamento medicamentoso está indicado nas formas graves da coréia, podendo ser necessária internação hospitalar nesses casos. Alguns fármacos que podem ser utilizados no controle dos sintomas da coréia são: haloperidol, ácido valpróico e carbamazepina.

## Referências

1. Veasy LG, Tani LY, Daly JA, Korgenski K, Miner L, Bale J et al. Temporal association of the appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with a continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics*. 2004 [Internet] Mar [Citado 10 nov 2022]; 113(3 Pt 1):168-172. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.113.3.e168>.
2. Figueiredo ET de, Azevedo L, Rezende ML, Alves CG. Febre Reumática: Uma doença sem cor. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2019 Set; 113 (3) [Citado 13 ago 2022]; doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20190141>.
3. Peixoto A, Linhares L, Scherr P, Xavier R, Siqueira LS, Pacheco TL, Venturinelli G; Febre reumática: revisão sistemática. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd* [Internet] 2011 maio-jun; 9(3). [Citado 13 ago 2022]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-588524>
4. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2009 Sep; 93(3):3-18. [Citado 13 ago 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009002100001>.
5. Rachid A. Etiopatogenia da febre reumática. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2003 Jul; 43(4):232–7. [Citado 13 ago 2022]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/pJBkQK3VMBh6d8bMqFs7pWw/>.
6. Costa LP, Domiciano DS, Pereira RMR. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da febre reumática no Brasil: revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol* 2009;49(5):606-10. [Citado 13 ago 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042009000500010>.
7. Mas RC, Faerron AJ, Castro BA, Gutiérrez AR, Yong PB. Fiebre reumática, Consenso Nacional 2005. *Rev. costarric. Cardiol* [Internet]. 2005; 7(1): 59-62. [Citado 29 maio 2024] Disponível em: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S140941422005000100011&lng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140941422005000100011&lng=es).
8. Diretriz brasileira de pediatria: Departamento Científico de Reumatologia sobre “Novos critérios para diagnóstico de Febre Reumática” 2016.
9. Michael HG, Robert SB, Lloyd YT, Craig AS, Stanford TS, Jonathan C, et al. Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography [Internet] 2015. [Citado 13 ago 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000205>.
10. Pereira BAF, Belo AR, Silva NA; Febre reumática: atualização dos critérios de Jones à luz da revisão da American Heart Association. *Revista Brasileira de Reumatologia* [Internet] 2015;57(4):364-368 [Citado 13 ago 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.12.005>.
11. Castro, I. Livro-texto da sociedade brasileira de cardiologia. Seção IX. Capítulo 58: Febre Reumática (3rd edição). Editora Manole, 2021.

## **Tromboembolia Pulmonar**

*Maísa Marques Barros, Guilherme Kallás Hueb, Maurício Landulfo Jorge Guerrieri,  
Alexandre Ciappina Hueb*

### **Introdução**

A tromboembolia pulmonar (TEP) é uma doença grave, de alta incidência, difícil diagnóstico e elevada mortalidade. Nos Estados Unidos estima-se 600 a 700 mil novos casos por ano, com mortalidade de 10% na 1ª hora do evento e a partir daí, 8 a 32% dos casos conforme a terapêutica instituída. Uma análise de 42.932.973 mortes nos EUA, observou 572.773 (1.3%) TEP descrito como causa *mortis* e, 194.389 (33.9%) TEP como a causa subjacente de morte. A taxa de mortes por TEP diminuiu de 191/1.000.000 em 1979 para 94/1.000.000 em 1998; e os fatores predisponentes incluem: tromboflebite, fraturas, trauma, complicações pós-operatórias, certos cânceres, e doenças inflamatórias do intestino.

No Brasil, estima-se 64 mil novos casos de TEP por ano (IBGE- 2019- população:220.590.693). Em estudo retrospectivo, foram revisados relatórios de 4.813 autópsias sucessivas executadas de 1979 a 1998. Os registros informaram 512 (10.6%) pacientes com achados microscópico ou macroscópico de TEP. Em 212 (41,4%) casos, TEP foi a causa principal de morte (TEP fatal) e as variáveis: idade, trauma, trombos intracardíacos e trombose venosa pélvica estavam associados ao evento.

O pronto reconhecimento do quadro e a instituição de tratamento apropriado, com heparinização sistêmica e anticoagulação por alguns meses, objetivam impedir a propagação do trombo e o risco de recorrência da embolização. Dessa forma, se aguarda que os mecanismos fibrinolíticos endógenos litem adequadamente os trombos, permitindo a recanalização vascular. Essas medidas reduzem em até quatro vezes a mortalidade dos pacientes com TEP, mas ainda mantém a recorrência alta que varia de 18 a 23%. A tromboembolia venosa que reúne a TEP e a trombose venosa profunda (TVP) é hoje considerada de natureza multifatorial, com associação e sinergismo de fatores constitucionais e adquiridos, devido a um desequilíbrio na homeostase da coagulação em direção à trombose venosa. O amplo espectro de apresentação da doença dificulta o diagnóstico que pode ser justificado pela sua complexa fisiopatologia.

## **Patogenia**

A TEP em sua maioria, deve-se a uma complicação da tromboembolia venosa profunda. A principal fonte de tromboembólica são as veias dos membros inferiores, as veias pélvicas e o coração direito. Em 70% dos pacientes, podemos encontrar a coexistência de embolia pulmonar e trombos nas veias profundas das coxas e da pelve. Existem 3 fatores que predisõem a ocorrência de tromboembolia venosa:

- (1) Estase Venosa;
- (2) Lesão Endotelial;
- (3) Estados de Hipercoagulabilidade.

Esses 3 fatores compõem a tríade de Virchow. A estase venosa acomete pacientes cardiopatas, acamados, submetidos operações de grande porte, acidente vascular cerebral, obesidade ou que apresentam veias varicosas em membros inferiores.

O trombo que normalmente se forma nas veias da panturrilha, desloca -se das veias profundas e migra através da veia cava inferior até o átrio direito, ventrículo direito, tronco pulmonar e artéria pulmonar direita ou esquerda, em um ponto onde ocorre a oclusão do vaso. Esse evento desencadeia estímulos para que ocorra a deposição de plaquetas e elementos figurados do sangue perpetuando o processo. (Figura 1).

Além da estase venosa, dois outros fatores importantes também estão envolvidos no processo de tromboembolismo venoso: estado de hipercoagulabilidade sangüínea e a lesão endotelial. Os estados de hipercoagulabilidade incluem: síndrome do anticorpo antifosfolípide, hiperhomocisteinemia, deficiências de proteína C e S, mutações no gene do fator V (fator de Leiden) e altas concentrações de fator VIII.



Figura 1 -Trombo retirado do tronco pulmonar e artérias pulmonares



### **Fisiopatologia**

As repercussões respiratórias e hemodinâmicas decorrentes da súbita obstrução vascular pulmonar dependem da magnitude da área ocluída, o tempo transcorrido desde a embolização e a presença ou ausência de doença cardíaca ou pulmonar associada.

Quando a área ocluída for maior que 25%, haverá elevação da pressão arterial pulmonar, com conseqüente aumento da pós-carga do ventrículo direito. A presença concomitante de hipóxia e acidose poderão agravar a hipertensão pulmonar pela vasoconstrição reflexa do leito arterial pulmonar. Essa elevação da pós-carga do ventrículo direito, aumenta o consumo de oxigênio, e se associado a baixa reserva de perfusão coronariana, poderá precipitar sua falência e conseqüente choque cardiogênico.

Se houver recorrência do fenômeno tromboembólico ou agravamento da hipertensão pulmonar pela ação dos mediadores neuro-humorais, o ventrículo direito pode tornar-se incapaz de gerar pressão adequada para vencer a pós-carga e apresentará sinais de insuficiência. Nessa situação, ocorrerá diminuição da pressão arterial pulmonar e hipotensão arterial. Quando a oclusão compromete mais de 60% da vasculatura pulmonar, pode ocorrer *cor pulmonale* agudo e morte súbita (TEP maciça).

Em relação às conseqüências ventilatórias, a TEP aguda estimula a ventilação. O aumento da freqüência respiratória geralmente compensa o espaço morto produzido pela obstrução do leito pulmonar. A PaCO<sub>2</sub> não se eleva e pode até cair devido a hiperventilação. No

início, o mecanismo mais importante parece ser o desequilíbrio na relação ventilação/perfusão (V/Q).

Os lobos pulmonares inferiores são os mais acometidos que os lobos superiores, devido à circulação pulmonar ser mais proeminente nas áreas inferiores, quando não há congestão pulmonar por insuficiência ventricular esquerda e a pressão capilar pulmonar está normal. O pulmão direito é mais acometido que o esquerdo.

### Quadro clínico

As manifestações clínicas da TEP são variáveis, inespecíficas e dependem da condição cardiovascular prévia do paciente. A ocorrência e intensidade dos sinais e sintomas estão relacionados a magnitude e localização do fenômeno tromboembólico, o número de episódios e a resposta neuro-humoral. Os principais sinais e sintomas da TEP aguda estão relacionados na (Tabela 1).

Tabela 1 - Principais sinais e sintomas da TEP aguda

Sintomas	%	Sinais	%
Dor Torácica	88	Taquipnéia	70
Dispnéia	84	Estertores	51
Dor Pleurítica	74	Taquicardia	30
Tosse	53	Febre > 37,8	43
Aprensão	46	Hiperfonese P2	23
Hemoptise	30	TVP	11
Palpitações	10	Diaforese	11
Sibilância	9	Sibilos	5
Dor anginóide	4		

Hemoptise, dor torácica, atrito pleural, febre, doença venosa periférica e taquicardia ocorrem com frequência. A tríade clássica: dispnéia, dor torácica e hemoptise ocorrem em apenas 14% dos casos<sup>9</sup>. O infarto pulmonar ocorre em 10% dos casos e geralmente está associada doença cardiopulmonar pré-existente. Nos casos de TEP maciço (obstruções > 50%), ocorre falência do ventrículo direito pelo aumento súbito da pós-carga e falência do ventrículo esquerdo pela hipoperfusão coronariana aguda, determinada pela diminuição da pré-carga oferecida ao ventrículo esquerdo.

## **Diagnóstico**

O diagnóstico da TEP é difícil devido às múltiplas e inespecíficas manifestações clínicas. Os principais diagnósticos diferenciais devem ser feitos com: infarto agudo do miocárdio (IAM), pericardite, insuficiência cardíaca, pneumonia, asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasia torácica, pneumotórax, fratura de costela e doenças músculo- esqueléticas da parede torácica. Apesar de fundamentais, a anamnese e o exame físico, não são suficientes para o diagnóstico de certeza da TEP. O diagnóstico normalmente se baseia em um conjunto de dados obtidos através de exames laboratoriais e de imagem onde, a arteriografia pulmonar faz o diagnóstico definitivo da TEP.

**Exames Laboratoriais:** A análise do hemograma normalmente revela os leucócitos em torno de  $10.000/\text{mm}^3$ , com discreto desvio para esquerda. A velocidade de hemossedimentação está elevada em 40% dos pacientes.

A presença dos Dímeros-D (marcadores específicos da fibrinólise) em quantidades aumentadas, indica formação de trombo. Porém, o teste não aponta o local do fenômeno trombótico. A quantificação dos dímeros-D tem sido empregada em vários centros como exame de triagem para TEP. Nos casos suspeitos de TEP, níveis normais de dímeros-D praticamente excluem essa possibilidade diagnóstica. Deve ser usado apenas para exclusão diagnóstica, uma vez que níveis aumentados de dímeros D podem surgir em consequência de trombose em qualquer sítio. A gasometria arterial em ar ambiente, pode revelar hipoxemia e hipocapnia devido à alteração na relação V/Q e taquipnéia secundária. A  $\text{PaO}_2$  é  $< 69\text{mmHg}$  em 52% dos pacientes. Aumento da desidrogenase láctica (DHL) é freqüente nos pacientes com TEP já, a tríade de Wacker (elevação do DHL e das bilirrubinas com aspartato amino transferase normal) é observada em apenas 4% dos casos.

**Eletrocardiograma:** Os dados obtidos geralmente são inespecíficos. Podemos observar taquicardia sinusal, assim como desvio do QRS para a direita devido ao aumento da pressão no ventrículo direito, que pode gerar padrões de S1, Q3, T3; Ondas T invertidas em V1 a V3. O bloqueio do ramo direito e as arritmias sinusais são menos freqüentes. O eletrocardiograma é muito importante no diagnóstico diferencial de IAM e pericardite.

**Radiografia do Tórax:** A radiografia de tórax é um exame simples, de fácil disponibilidade e útil no diagnóstico diferencial de patologias que simulam TEP como: pneumonia, pneumotórax e neoplasias entre outras.

Áreas de atelectasia são freqüentes e mais comuns nas bases pulmonares. Podem ser atelectasias passivas, devido ao acúmulo de líquido e não devem ser confundidas com processos infecciosos ou infiltrativos.

Efusões pleurais são comuns e freqüentemente unilaterais apesar da maioria dos coágulos serem bilaterais. Estas efusões são normalmente visíveis quando o paciente buscar atenção médica. O diafragma pode estar elevado, refletindo perda de volume no pulmão afetado.

Cardiomegalia é um achado não-específico, mas pode insinuar um ventrículo direito aumentado devido a êmbolos pulmonares bilaterais grandes. Edema pulmonar é um achado incomum neste grupo de pacientes.

Segundo o estudo PIOPED que investigou o diagnóstico de TEP, apenas 14% das radiografias de tórax apresentavam-se normais. O quadro 2 mostra os principais achados radiográficos.

Quadro 2 - Principais Achados Radiográficos na TEP.

Atelectasias ou Anormalidades no Parênquima	68%
Derrame Pleural	48%
Apagamento Seio Costo-frênico	35%
Elevação do Diafragma	24%
Alargamento da Artéria Pulmonar Envolvida	15%
Sinal de Westermark	7%
Cardiomegalia	7%
Edema Agudo dos Pulmões	5%

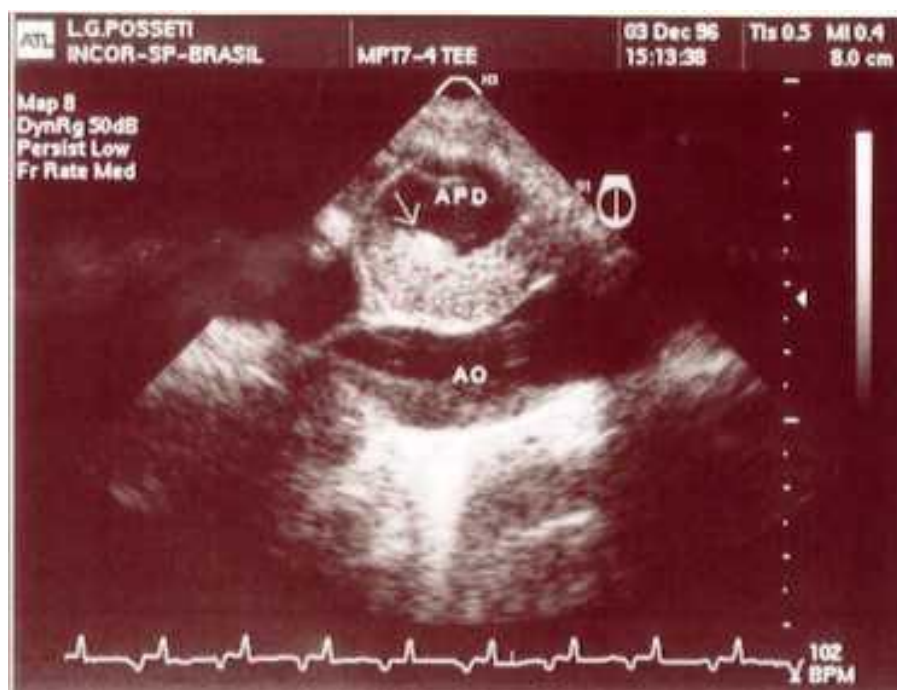
Infelizmente, os sinais clássicos descritos na literatura como: oligoemia focal com hipertransparência na região da TEP (sinal de Westermark), corcunda de Hampton (opacidades pleurais com margens convexas) sugerindo infarto pulmonar e alargamento da artéria pulmonar (hipertensão pulmonar) são pouco freqüentes na prática clínica diária.

**Ecocardiograma:** O ecocardiograma transtorácico é um exame não-invasivo que pode mostrar sinais indiretos sugestivos de TEP tais como: aumento das cavidades atrial e ventricular direita, desvio do septo interventricular para a esquerda, insuficiência valvar tricúspide e presença de trombos nas artérias pulmonares direita e esquerda. Permite verificar e quantificar

a hipertensão pulmonar, que é uma importante variável prognostica, assim como, determinar a resposta a terapêutica trombolítica (Figura 2).

**Cintilografia Pulmonar**: A cintilografia pulmonar é um exame que permite avaliar a ventilação e a perfusão pulmonar, sendo uma forma inicial de avaliação do paciente clinicamente estável, com suspeita de TEP. A cintilografia de perfusão possui baixa especificidade, que pode ser melhorada com a cintilografia de ventilação. O estudo da perfusão é feito com a injeção de tecnécio (Tc99m) na circulação que se aloja nas arteríolas pré-capilares, de acordo com o fluxo sanguíneo pulmonar e a de ventilação, através da nebulização com DTPA-Tc99m.

Figura 2 - Ecocardiograma demonstrando Trombo na artéria pulmonar direita



Na TEP, observa-se falha na perfusão pulmonar associada à ventilação normal, configurando-se o que se chama de discordância ou “mismatch”. O resultado de um estudo de ventilação/perfusão é considerado de probabilidade baixa, indeterminada, intermediária ou alta para a presença de TEP.

1. Probabilidade Alta: indica defeitos de perfusão segmentares ou maiores com cintilografia de ventilação normal.
2. Probabilidade Intermediária: defeitos múltiplos subsegmentares de perfusão com cintilografia de ventilação normal.

3. Probabilidade Indeterminada: radiografia de tórax compatível com DPOC ou outras doenças dos espaços aéreos nas regiões dos defeitos de perfusão.

4. Probabilidade Baixa: defeitos pequenos do equilíbrio ventilação-perfusão (pequenas alterações em ambos os métodos).

Em um estudo de ventilação/perfusão considerado de alta probabilidade para TEP encontrou-se sensibilidade de 40%, especificidade de 98% e valor preditivo positivo de 87%. Em pacientes com baixa ou muito baixa probabilidade de TEP determinada pelo estudo cintilográfico, e que não tenham nenhum fator de risco, a prevalência de TEP foi de 4,5%.

**Tomografia Helicoidal:** A tomografia helicoidal tem como vantagem a velocidade de aquisição de imagem e a possibilidade de obter reconstruções multiplanares e tridimensionais. Permite uma boa análise das artérias pulmonares centrais com sensibilidade de 90% e especificidade de 96%, e razoável para análise dos ramos periféricos (sensibilidade de 63% e especificidade de 89%). Mostrou-se importante ferramenta na avaliação do TEP e em alguns serviços norte-americanos tem sido usada como primeiro exame havendo, contudo, divergência na literatura sobre qual a melhor estratégia diagnóstica.

**Arteriografia Pulmonar:** a arteriografia pulmonar é o exame definitivo para o diagnóstico da embolia pulmonar e apesar de invasivo é um exame seguro. O risco de complicação grave é de 1 a 2%, e morte, cerca de 0,25%. (Figura 3).

A arteriografia está indicada nos casos críticos, quando a cintilografia mostra uma probabilidade intermediária ou indeterminada de TEP, e existem preocupações quanto ao uso de anticoagulantes. Quando há claras contraindicações ao tratamento anticoagulante com necessidade outras formas de tratamento clínico, assim como, falham do tratamento anticoagulante e indicação de tratamento cirúrgico.

Figura 3 - Arteriografia Pulmonar revela ausência de contraste no lobo inferior direito e esquerdo



### **Tratamento**

A incidência da TEP nos pacientes com TVP é grande, e medidas profiláticas e terapêuticas devem ser instituídas no sentido de minimizar a recorrência de fenômenos embólicos.

A terapêutica anticoagulante deve ser imediatamente iniciada com base na suspeita clínica de TEP. O paciente deve ser acomodado em ambiente de UTI e, monitorizado de acordo com sua condição clínica. Deve-se administrar oxigênio suplementar para corrigir a hipoxemia e proceder a analgesia adequada. Os pacientes hipotensos com baixo débito cardíaco, devem ser submetidos a reposição volêmica e terapêutica farmacológica com inotrópicos e vasopressores.

O tratamento clássico de TEP consiste na administração inicial de heparina não fracionada EV em *bolus* de 80UI/kg, seguida de infusão contínua na dose de 18UI/kg por hora, dose ajustada para manter o TTPa entre 1,5 e 2,3 vezes o valor de controle. Warfarina deve ser iniciada nas primeiras 24 horas, 5mg por dia, sem dose de ataque. O tratamento simultâneo com os dois medicamentos será mantido pelo menos por cinco dias, e heparina será suspensa após RNI acima de 2,0 por dois dias consecutivos <sup>14</sup>. A administração de warfarina é continuada por 3 meses, ou indefinidamente, se existem outros fatores de risco ou se a tromboembolia for

recorrente. A heparina fracionada subcutânea na dose de 1mg/kg duas vezes ou 1,5mg/kg uma vez ao dia é tão segura e efetiva quanto heparina EV por infusão contínua no tratamento da TEP.

### **Terapia Específica**

Terapia trombolítica sistêmica com estreptoquinase, uroquinase ou alteplase (rt-PA) pode ser instituída em pacientes com instabilidade hemodinâmica e/ou clínica. O tempo de infusão é de 2 horas para o rt-PA e de 24-62 horas para estreptoquinase/uroquinase. Deve-se proceder a avaliação ecocardiográfica ou cintilográfica, se não houver melhora, manter terapêutica (caso não ocorra complicações como hemorragia) até a melhora esperada. A interrupção precoce e sem critério leva à evolução com níveis mais altos de hipertensão pulmonar e pior prognóstico.

Estudos experimentais demonstraram melhora hemodinâmica com alteplase e tenecteplase quando comparados ao grupo controle sem trombolítico. Acompanhamento em longo prazo, sugere melhora hemodinâmica nos pacientes tratados com trombolítico, devido a reperfusão pulmonar precoce, redução da hipertensão pulmonar e da resposta neuro-humoral e melhor desempenho do ventrículo direito vários anos após trombólise sugerindo benefícios dessa terapêutica.

### **Tromboendarectomia Pulmonar**

Naqueles casos em que não ocorre lise espontânea ou terapêutica, o trombo se organiza e funciona como um obstáculo à passagem do sangue instala-se a condição de tromboembolismo crônico. Essa situação apresenta algumas implicações de ordem clínica, com a elevação da pressão em território arterial pulmonar, caracterizando a hipertensão pulmonar. De uma forma insidiosa os pacientes evoluem sintomáticos com piora de classe funcional e dispnéia severa. Nos casos de embolia pulmonar crônica, o tratamento clínico tem muito pouca ação e a terapêutica cirúrgica passou a ser aceita como a mais adequada. O procedimento visa, fundamentalmente, à retirada dos trombos, favorecendo a livre passagem do sangue pelo interior da artéria pulmonar, com conseqüente tendência à normalização da pressão arterial pulmonar.

No Instituto do Coração (InCor) Jatene e colaboradores, em 76 pacientes portadores de TEP crônico em classe funcional IV submetidos a tromboendarectomia pulmonar, demonstrou mortalidade pós-operatória de 11,6% e, após 42 meses de evolução, 89,5% dos



pacientes estavam assintomáticos ou apresentavam classe funcional I e II (10,5% em classe funcional II), demonstrando o benefício da terapêutica cirúrgica nesse grupo de pacientes.

Apesar das dificuldades diagnósticas, a TEP tem acometido cada vez mais pacientes; estejam esses em ambiente hospitalar ou não. Devemos ficar atentos e tomar medidas preventivas, alertando aqueles que apresentam predisposição a fenômenos embólicos e identificando novos casos e instituindo terapêutica adequada.

## Referências

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353:1386–1389.
2. Secemsky E, Chang Y, Jain CC, Beckman JA, Giri J, Jaff MR, Rosenfield K, Rosovsky R, Kabrhel C, Weinberg I. Contemporary management and outcomes of patients with massive and submassive pulmonary embolism. *Am J Med*. 2018; 131:1506–1514.e0.
3. Rosovsky R, Chang Y, Rosenfield K, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, Sundt T, Witkin A, Rodriguez-Lopez J, Parry BA, et al. Changes in treatment and outcomes after creation of a pulmonary embolism response team (PERT), a 10-year analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2019; 47:31–40.
4. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, Piazza G, Gladwin MT, Chatterjee S, Kobayashi T, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 140:774–801.
5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019; 54:1901647.
6. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:1788–1830.
7. Goldberg JB, Spevack DM, Ahsan S, Rochlani Y, Dutta T, Ohira S, Kai M, Spielvogel D, Lansman S, Malekan R. Survival and right ventricular function after surgical management of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76:903–911.
8. PIOPED Investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:528-33.
9. QiMin W, LiangWan C, DaoZhong C, HanFan Q, ZhongYao H, XiaoFu D, XueShan H, Feng L, HuaBin C. Clinical outcomes of acute pulmonary embolectomy as the first-line treatment for massive and submassive pulmonary embolism: a single-centre study in China. *J Cardiothorac Surg*. 2020; 15:321.
10. PISA-PED Investigators. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;154:1387-93.

11. Raschke RA, Reilly BM, Guidry RJ, Fontana RJ, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119: 874-81.
12. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*, 2011;57:700–706.
13. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Mogtader A, McDonough TJ. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*, 1993;341:507–511.
14. Jatene FB, Bernardo WM, Monteiro R, Hueb AC, Terra Filho M, Oliveira AS. Tratamento cirúrgico da hipertensão pulmonar tromboembólica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000; 5: 640-51.
15. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2015;36:605–614.
16. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2016;37:67–119.
17. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna MR, Thomas de Montpreville V, Boulate D, Paul JF, Jais X, Decante B, Simonneau G, Darteville P, Humbert M, Fadel E, Mercier O. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014;44:1275–1288.

## Dissecção Aguda da Aorta

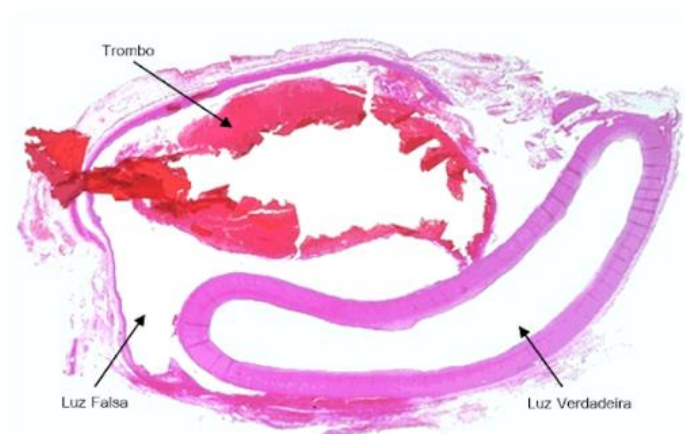
*Daniel Bregonci Trancoso Wernsbach, Maria Eduarda Faria Coelho Costa, Maria Laura Resch Ribeiro Maglioni, Alexandre Ciappina Hueb*

### Introdução

A dissecção aguda da aorta é uma emergência cirúrgica que se destaca pela alta taxa de mortalidade. A delaminação das camadas da aorta caracteriza essa grave doença, que habitualmente leva ao extravasamento de sangue para a camada muscular após ruptura da íntima (Figura 1). Tipicamente, uma ou mais perfurações permitem a livre comunicação entre dois lúmens, o lúmen verdadeiro, e o recém-formado, falso lúmen. O fator etiológico que determina essa doença é desconhecido, apesar da maioria dos pacientes apresentarem hipertensão arterial essencial ou anormalidades estruturais da parede arterial. A incidência de dissecção é de difícil predição, em decorrência de sua funesta manifestação, pode ocorrer a morte antes da internação ou caracterização. Estudos populacionais sugerem que a incidência de dissecção aguda da aorta seja de 2 a 3,5 casos por 100 000 pessoas por ano. Uma revisão de 464 pacientes do estudo IRAD relatou uma idade média de apresentação de 61,9 anos, com predominância significativa do sexo masculino (65%). A prevalência de dissecção está aumentando independente do envelhecimento da população, como observado por Olsson e colegas, que descrevem aumento na incidência de dissecção entre homens suecos de 16 casos por 100 000 homens por ano.

Observe como a falsa luz é maior que a luz verdadeira.

Figura 1 - Aspecto histológico de dissecção aórtica



Em relação a evolução, é uma das doenças que tem pior prognóstico, com 40% de morte imediata e probabilidade de 1% por hora de morte após o evento inicial. Observa-se probabilidade de morte que varia de 5 a 20% no per ou pós-operatório e sobrevivência de 50 a 70% em cinco anos após a cirurgia, variando de acordo com idade, sexo e etiologia da dissecação. O número de mortes por dissecação da aorta excede o número de mortes por aneurisma roto da aorta abdominal e é a principal causa de morte relacionada com a aorta.

Em relação ao tempo entre o início dos sintomas e a apresentação, a dissecação é definida como aguda quando ocorre até duas semanas após início da dor, subaguda entre 2 a 6 semanas, e crônica, quando o início da dor é maior que 6 semanas.

### **Classificação**

A classificação da dissecação aguda da aorta está relacionada ao local onde houve a ruptura da íntima ou se a dissecação envolve a aorta ascendente (independentemente do local de origem). A classificação precisa é importante porque leva a decisões terapêuticas sobre abordagem cirúrgica ou não-cirúrgica. Os dois principais modelos de classificação são o de DeBakey e de Stanford. Como definição anatômica, a aorta ascendente localiza-se entre a raiz aórtica e a origem do tronco braquiocefálico, e a aorta descendente localiza-se na porção distal após a origem da artéria subclávia esquerda. O sistema de classificação DeBakey categoriza as dissecações de acordo com a origem da ruptura intimal e a extensão da dissecação. Tipo I: a dissecação se origina na aorta ascendente e propaga distalmente além do arco e aorta descendente (situação em que a cirurgia está indicada). Tipo II: a dissecação se origina e termina na aorta ascendente (situação em que a cirurgia está indicada). Tipo III: a dissecação se origina na aorta descendente e se propaga distalmente (situação em que a cirurgia não está indicada). Existe ainda uma subclassificação para o tipo III. Tipo IIIa: limitado a aorta descendente, Tipo IIIb: estende-se abaixo do diafragma.

Tabela 1 - Esquema de classificação da dissecção aórtica

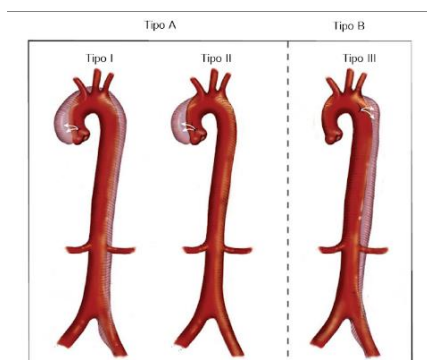
Classificação	Local de Origem e Extensão Aórtica
<b>DeBakey</b>	
Tipo I	Dissecção se origina na aorta ascendente e propaga distalmente além do arco e aorta descendente
Tipo II	Dissecção se origina e termina na aorta ascendente
Tipo III	Dissecção se origina na aorta descendente e se propaga distalmente
<b>Stanford</b>	
Tipo A	Todas as dissecções que envolvem a aorta ascendente independentemente do local de origem
Tipo B	Todas as dissecções que não envolvem a aorta ascendente

O sistema de classificação de Stanford agrupa as dissecções em 2 categorias, as que envolvem a aorta ascendente e as que não envolvem. Tipo A: todas as dissecções que envolvem a aorta ascendente independentemente do local de origem (situação em que a cirurgia está indicada) e Tipo B: todas as dissecções que não envolvem a aorta ascendente (situação em que a cirurgia não está indicada). Tabela 1, Figura 2.

### Variações das Afecções da Aorta

Além da dissecção aguda da aorta, outras doenças como hematoma intramural, úlcera penetrante, ruptura traumática de aorta e pseudoaneurisma, devido a sua gravidade, recentemente vêm sendo agrupadas como síndromes aórticas agudas, uma condição de alta mortalidade, associada com início súbito de dor torácica relacionada com a aorta.

Figura 2 - Classificação da dissecção aguda de aorta conforme DeBakey e Stanford



O hematoma intramural ocorre em 10 a 20% dos casos em que se observa imagem de dissecção aórtica sem identificação de fluxo sanguíneo na falsa luz ou lesão intimal. Alguns autores acreditam que seja decorrente da hemorragia dos *vasa vasorum*. A evolução do hematoma intramural é variável, pode haver resolução completa (10%) ou evolução para dissecção clássica, com possibilidade de rotura. Hematomas que envolvem a aorta ascendente têm alto risco de complicação e morte com terapêutica clínica e a cirurgia normalmente está indicada. A úlcera penetrante refere-se a uma lesão aterosclerótica com ulceração que penetra na lâmina elástica interna e desenvolve hematomas na camada média da parede aórtica. Esse tipo de acometimento pode ser um estágio para o desenvolvimento de hematoma intramural ou ruptura aórtica. Habitualmente essas lesões ocorrem em segmentos com alterações ateroscleróticas, sendo mais frequentes na aorta torácica descendente (90% dos casos). Os pseudoaneurismas da aorta são relativamente raros e normalmente relacionados a traumas contusos com alta energia cinética, como acidentes automobilísticos, quedas e lesões nos esportes. O pseudoaneurisma pode ocorrer após cirurgias cardíacas, principalmente em decorrência de manipulação da aorta, procedimentos percutâneos envolvendo cateteres ou traumas penetrantes. A correção cirúrgica impõe-se nessa situação. A ruptura traumática da aorta está presente em 20% das autópsias de todos os acidentes automobilísticos no Reino Unido. Estima-se que apenas 9 a 14% dos pacientes com ruptura traumática da aorta cheguem vivos ao hospital e destes, apenas 2% sobrevivam. O diagnóstico baseia-se na hipótese clínica e na sequência de métodos de imagem que a condição de estabilidade clínica permita realizar.

### **Fatores de Risco Associados a Dissecção Aórtica**

Existem várias condições que predis põem alteração da arquitetura e integridade da parede aórtica, levando à dissecção. Aproximadamente 75% de todos os pacientes com dissecção aórtica têm hipertensão arterial sistêmica que promove espessamento da íntima, calcificação e fibrose da adventícia. Essas alterações afetam as propriedades elásticas da parede arterial devido a um desequilíbrio entre as metaloproteinases (endopeptidases produzidas por leucócitos e células musculares lisas na parede da aorta) e seus inibidores endógenos, que degradam a elastina e o colágeno, relacionados à integridade da parede da aorta. Doenças genéticas desencadeando síndromes aórticas, cardiopatias congênitas, aterosclerose, doenças vasculares inflamatórias, uso de cocaína e causas iatrogênicas também são fatores de risco para dissecção da aorta. Entre 464 pacientes do estudo IRAD, a hipertensão esteve presente em 72%, a aterosclerose em 31%, aneurisma da aorta conhecido em 16%, dissecção aórtica prévia em

6%, cirurgia cardíaca prévia em 18% e dissecação iatrogênica em 4%. A valva aórtica bicúspide é um fator de risco, muitas vezes não diagnosticado que determina aneurisma da aorta ascendente e dissecação aórtica e está presente em 5% a 7% dos casos. As aortites não específicas, arterite de Takayasu e doença de Behçet têm sido associadas com dissecação aórtica. O uso de cocaína ou crack está associado a menos de 1% de dissecação quando em homens, hipertensos, negros e tabagistas. A dissecação aórtica pode ocorrer durante a gravidez (no terceiro trimestre) ou no puerpério, sendo difícil sua associação com variáveis hemodinâmicas. Quando a dissecação relacionada com a gravidez ocorre, deve-se identificar alguma mutação genética (Tabela 2).

Cateterização intra-arterial, implante de *stents*, inserção do balão intraaórtico podem levar à dissecação aórtica. O implante de prótese aórtica endovascular (TEVAR *thoracic endovascular aortic repair*) leva a dissecação retrógrada da aorta em 1% dos casos, com mortalidade de 40%.

Tabela 2 - Condições adquiridas ou hereditárias prevalentes na dissecação da aorta

<b>Fatores de Risco Associados à Dissecação Aórtica</b>
<b>Condições associadas com o aumento da tensão na parede da aorta</b>
Hipertensão (principalmente se não for controlada)
Feocromocitoma
Cocaína ou outras substâncias estimulantes
Levantamento de peso ou manobra de valsalva
Trauma com alta energia cinética
Coarctação aórtica
<b>Condições associadas com anomalias para camada média da aorta</b>
<b>Genético</b>
Síndrome de Marfan
Síndrome de Ehlers-Danlos (forma vascular)
Valva aórtica bicúspide
Síndrome Loeys-Dietz
<b>Vasculites Inflamatórias</b>
Arterite de Takayasu
Arterite de células gigantes
Doença de Behçet



<b>Outros</b>
Gravidez
Doença renal policística
Administração crônica de corticosteroides
Infecções que envolvem a parede da aorta

A síndrome de Marfan, uma doença do tecido conjuntivo descrita pelo pediatra francês Antoine Bernard-Jean Marfan, em 1896, caracterizada pela deficiência de fibrilina, uma proteína presente nos ligamentos, cristalino e camada interna das artérias, principalmente na aorta, tem estreita relação com a ocorrência de aneurisma e dissecção aórtica. As manifestações clínicas da doença envolvem o sistema esquelético; caracterizado por estatura elevada, escoliose, braços e mãos alongadas e deformidade torácica, cardíaca: caracterizado por prolapso de valva mitral e dilatação da aorta e ocular, caracterizado por miopia e luxação do cristalino (Figura 3). A identificação da síndrome de Marfan e a presença de diâmetro externo da raiz aórtica maior que 5 centímetros constituem indicação para reparo da raiz aórtica e da aorta ascendente, por serem fatores predisponentes de maior ocorrência de dissecção aórtica.

Figura 3 - Biotipo típico de paciente com síndrome de Marfan



### **Apresentação Clínica**

A manifestação clínica clássica da dissecção aórtica é a dor torácica intensa de início súbito (máxima intensidade no início), com irradiação para a região dorsal. Expressões como:

‘rasgar’, ‘lacerar’ ou ‘apunhalar’ são usados em cerca de metade dos casos. Paradoxalmente, as características clínicas de dissecação abrangem um amplo espectro de manifestações que incluem desde a dissecação silenciosa, processo indolor sem sinais físicos, até as manifestações mais graves com complicações graves.

Em relação aos sintomas, a dor é o sintoma mais comum (96%), dor precordial (85%), dor nas costas (46%), dor abdominal (22%). A localização da dor e outros sintomas associados podem sugerir o local de ruptura inicial da íntima que pode mudar à medida que a dissecação se estende ao longo da aorta ou envolve outras artérias ou órgãos. Dados de 464 pacientes inscritos no IRAD 80% dos pacientes com dissecação tipo A de Stanford apresentam dor no peito, mais comumente descrita como anterior (71%) do que como posterior (32%). Em contraste, pacientes com dissecações do tipo B são mais propensos a apresentar com dor nas costas (64%), seguido pelo peito e dor abdominal (63% e 43%, respectivamente). Os sintomas da dissecação aórtica podem mimetizar as mais variadas condições clínicas, portanto enfatizamos a alta importância da suspeição clínica. Outras características clínicas na avaliação inicial, ocorrendo com ou sem dor no peito associada, podem incluir insuficiência cardíaca congestiva (7%), síncope (9%), acidente vascular cerebral agudo (6%), infarto agudo do miocárdio, neuropatia isquêmica periférica, paraplegia e parada cardíaca ou morte.

Figura 4 - Aspecto de hemopericárdio com possibilidade de tamponamento cardíaco



Os achados no exame físico demonstram déficits de pulso hemilateral, hipertensão ou na eventualidade de tamponamento cardíaco, hipotensão, sinais de regurgitação aórtica, acometimento neurológico ou visceral Figura 4. A insuficiência vascular associada a dissecção da aorta pode resultar do *flap* de dissecção, provocando a compressão da luz verdadeira pela distensão do falso lúmen. Os déficits de pulso podem ser intermitentes, em decorrência do movimento do *flap* obstruir esporadicamente o orifício arterial.

Figura 5 - Aspecto macroscópico do comprometimento neurológico. Tronco braquiocefálico com falso lúmen ocluindo a artéria carótida comum direita



Manifestações neurológicas ocorrem em 17% a 40% das dissecções aórticas, mais comumente em dissecções tipo A. Síncope, dissecção aórtica indolor e dissecções com sintomas predominantemente neurológicos podem levar à dificuldade ou demora no diagnóstico. Síndromes neurológicas incluem acidente vascular cerebral isquêmico transitório ou persistente, isquemia da medula espinhal, neuropatia isquêmica e encefalopatia hipóxico. Estão relacionados à má perfusão de um ou mais ramos que irrigam o cérebro, medula espinhal ou os nervos periféricos. O acidente vascular encefálico isquêmico ocorre em aproximadamente 6% das dissecções da aorta ascendente e mais comumente no hemisfério esquerdo, pois os vasos do arco aórtico do lado esquerdo são mais suscetíveis ao avanço do falso lúmen (figura 5). O sopro diastólico de regurgitação aórtica acompanhado de dor torácica aguda deve levar a

suspeita clínica de dissecação aórtica. O sopro diastólico de regurgitação aórtica está presente em 44% das dissecações do tipo A e 12% do tipo B (Figura 6). Síncope é relativamente comum na dissecação aórtica, que afeta 9% em uma grande série (13%, tipo A, 4%, tipo B) e pode ocorrer sem dor ou outro evento neurológico. Manifestações neurológicas mais comuns de dissecação incluem convulsões, amnésia transiente global, neuropatia isquêmica, perturbações da consciência e coma, e paraparesia ou paraplegia relacionado à isquemia da medula espinhal (Figura 7).

Figura 6 - Desenho esquemático sugerindo etiologia da regurgitação aórtica

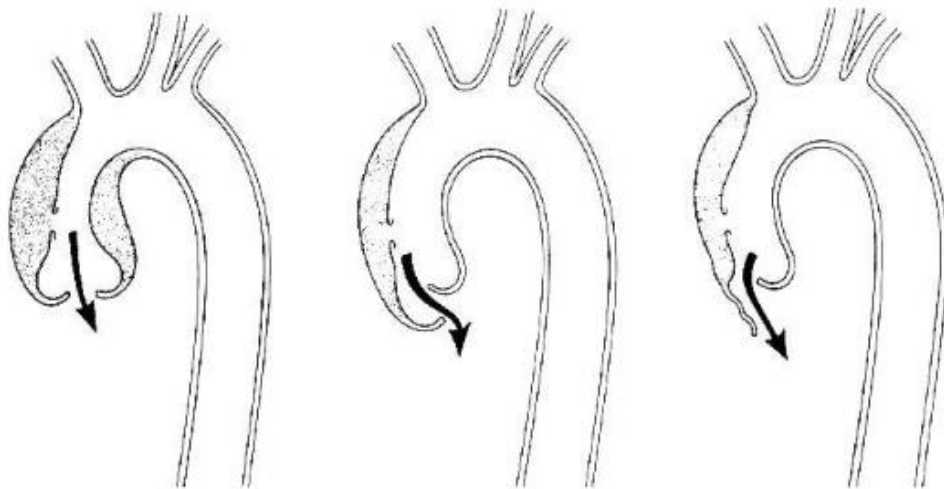


Figura 7 - Angiotomografia demonstrando compressão da primeira artéria medular pela falsa luz



## **Diagnóstico**

Mesmo com todos os avanços diagnósticos, a identificação precoce da dissecção torácica aguda é um desafio. Durante a avaliação inicial, o diagnóstico correto de dissecção aórtica é feito em apenas 15% a 43% dos pacientes. Os fatores que impedem o diagnóstico preciso incluem as seguintes variáveis: a ocorrência de dissecção aórtica é relativamente rara (2,9-3,5 casos por 100.000 pessoas/ano), quando comparada a outra principal causa de dor torácica que é o infarto agudo do miocárdio (mais que 200 casos por 100.000 pessoas/ano), sendo difícil para o médico identificar essa doença entre outras mais frequentes. Os médicos assistentes têm pouca experiência direta com dissecção aórtica e não estão doutrinados a identificar as sutilezas dos sinais e sintomas dessa grave doença. Ao contrário de outras doenças cardiovasculares a dissecção aórtica pode ocorrer em pacientes jovens, o que dificulta seu diagnóstico. Além disso, os sinais e sintomas da dissecção aórtica são pouco específicos, o que torna a suspeição clínica um elemento fundamental para o diagnóstico.

## **Exames Laboratoriais**

Os biomarcadores como CKMB e dímero-D são elementos valiosos no diagnóstico de dissecção aórtica. A CKMB pode evidenciar ou afastar a possibilidade de evento isquêmico miocárdico devido ao seu alto valor preditivo no infarto agudo do miocárdio. O dímero-D apresenta-se significativamente elevado em pacientes com dissecção aórtica. Em pacientes nas primeiras 24 horas do início do evento, um nível de D-dímero inferior a 500 ng/mL tem razão de verossimilhança negativa e um valor preditivo negativo de 95%. O ensaio de dímero-D pode ser útil para excluir dissecção aguda da aorta nessa janela de tempo, com um desempenho diagnóstico semelhante ao obtido, por exemplo, para diagnóstico de embolia pulmonar.

## **Diagnóstico por imagem**

### **Eletrocardiograma**

O eletrocardiograma deve ser realizado de forma rotineira na admissão do paciente com dor torácica. Apesar da baixa sensibilidade e especificidade, a redução da amplitude do QRS ou a mudança de eixo elétrico podem sugerir dissecção, mas sem dúvida ele é muito útil

no diagnóstico diferencial da principal patologia que leva a dor torácica, que é o infarto agudo do miocárdio.

### **Radiografia de Tórax**

Na estratificação diagnóstica de dissecção aórtica, a radiografia simples de tórax pode ser uma ferramenta útil, principalmente naqueles casos onde a sintomatologia clínica não é tão exacerbada. Os achados na radiografia de tórax são inespecíficos, sujeitos a variabilidade e, em muitos casos, apresenta-se normal (12 a 15%). A anormalidade mais comum observada é um contorno anormal ou alargamento da silhueta aórtica (Figura 8). A comparação da radiografia de tórax atual com um estudo anterior pode revelar alterações agudas. Os derrames pleurais são relatados em aproximadamente 20% das dissecções.

### **Ecocardiograma**

O ecocardiograma por sua característica de portabilidade e não invasibilidade (transtorácico), é uma ferramenta importante para estratificação de risco na avaliação de pacientes com suspeita de dissecção aórtica. O ecocardiograma transtorácico aliado ao transesofágico pode ser utilizado na sala de emergência ou mesmo no bloco cirúrgico, com alta acurácia em situações de emergência e em mãos experientes.

Figura 8 - Radiografia de tórax demonstrando alteração da silhueta aórtica



Além de visibilizar a aorta ascendente e descendente, também permite identificar a presença de insuficiência aórtica ou derrame pericárdico. O diagnóstico ecocardiográfico de dissecção aórtica caracteriza-se pela presença de um flap ondulante na camada íntima do lúmen aórtico que separa a luz verdadeira da falsa luz. O ecocardiograma transtorácico é menos sensível (59% a 83%) e menos específico (63% a 93%) quando comparado a outras modalidades diagnósticas Figura 9. A ecocardiografia transesofágica é altamente precisa para avaliação e diagnóstico de dissecção aguda da aorta (sensibilidade de ~ 98% e especificidade de 94% a 97%). A aorta ascendente distal e arco aórtico proximal pode não ser bem visualizados pelo ecocardiograma transesofágico, mas os segmentos restantes da aorta torácica são bem nítidos.

Figura 9 - Ecocardiograma transesofágico demonstrando flap na porção ascendente da aorta



### **Tomografia Computadorizada**

A tomografia computadorizada é o exame mais utilizado na avaliação da dissecção aórtica. Com os equipamentos de múltiplos detectores, a tomografia pode ser realizada de maneira rápida, com uma excelente definição espacial e sensibilidade e especificidade acima de 95%. A presença de dois lúmens com flap visível na camada interna faz o diagnóstico de dissecção. Permite visualizar também derrame pericárdico e/ou pleural, artérias coronárias proximais, a extensão e o envolvimento de ramos da aorta. As limitações estão relacionadas ao diagnóstico de insuficiência aórtica e a identificação do local inicial de ruptura da íntima. A

tomografia espiral (helicoidal) com contraste permite a reconstrução tridimensional para avaliar a dissecação e ramos com maior definição anatômica (Figura 10).

Figura 10 - Tomografia computadorizada de tórax evidenciando linha de dissecação na aorta ascendente



### **Ressonância Magnética**

A ressonância nuclear magnética tem excelente acurácia no diagnóstico e sensibilidade e especificidade próximas a 100%. Ao contrário da TC, a técnica padrão não requer uso de contraste. A disponibilidade do método é limitada e o tempo para realização da ressonância magnética é longo, chegando a durar cerca de 40 minutos, e se torna inadequada particularmente em emergências. A ressonância magnética é contraindicada em pacientes com certos dispositivos implantáveis (por exemplo, marca-passos, desfibrilador) e outros implantes metálicos. Além disso, a ressonância magnética tem disponibilidade limitada em caráter de urgência em muitos hospitais devido ao maior tempo para a aquisição de imagens. A ressonância é mais utilizada em pacientes hemodinamicamente estáveis, nas dissecações crônicas e no seguimento após o tratamento da fase aguda.

O exame fornece excelente imagem das dissecações e pode identificar precisamente formações de trombos e “sítios” de entrada. A angioressonância com contraste, como, por exemplo, o gadolínio, e a reconstrução tridimensional permite a investigação de toda a aorta torácica e seus principais ramos, superiores àquelas obtidas com angiografia convencional.



## **Aortografia**

Com a evolução dos métodos imagéticos a aortografia é raramente utilizada para o diagnóstico de dissecção aguda da aorta. Esse método é utilizado em pacientes que serão submetidos a intervenções eletivas da aorta torácica ou para planejamento em procedimentos endovasculares. Em comparação com outras modalidades imagéticas a aortografia é menos precisa em estabelecer o diagnóstico de dissecção aórtica (sensibilidade 90%, especificidade 94%).

## **Considerações sobre a melhor modalidade de imagem**

Devido ao alto grau sensibilidade, especificidade e disponibilidade da tomografia computadorizada com contraste, essa modalidade é geralmente o exame de primeira escolha para o diagnóstico de dissecção aórtica. Os tomógrafos atuais permitem a captação da imagem em alguns segundos de maneira rápida e eficaz. Devemos considerar a utilização de contraste iodado apesar do risco de nefrotoxicidade, pois a tomografia computadorizada sem contraste pode deixar de diagnosticar dissecção aórtica. O ecocardiograma transesofágico é frequentemente utilizado em emergências quando existe comprometimento hemodinâmico e dificuldade de transporte para tomografia ou ressonância magnética. O tempo para o diagnóstico é abreviado e tem como vantagem de avaliar a presença de regurgitação aórtica. Atenção especial deve ser dada aos pacientes com varizes esofagianas, onde o ecocardiograma transesofágico está contraindicado. Entre as modalidades diagnósticas de dissecção, a ressonância magnética é a que tem melhor acurácia. Apesar dessa vantagem, a ressonância raramente é utilizada como imagem inicial devido à falta de disponibilidade, tempo para aquisição das imagens, necessidade de monitorização e dispositivos metálicos implantados. A ressonância magnética não é aplicável a pacientes hemodinamicamente instáveis. A aortografia requer uma equipe de angiografia e está sujeita aos riscos associados a um procedimento invasivo, incluindo tempo de espera e de contraste intravenoso. Portanto, a abordagem diagnóstica do paciente com suspeita de dissecção aórtica deve ser baseada nos recursos de cada instituição, disponibilidade, familiaridade com cada técnica e, principalmente, com rapidez e precisão com que podem ser realizados.

## Tratamento

Os objetivos do tratamento são voltados para estabilização clínica do paciente, como controle da dor, redução da pressão arterial e da impedância de ejeção do ventrículo esquerdo. Estas medidas são realizadas imediatamente, enquanto o paciente está passando por avaliação diagnóstica. A redução da pressão arterial pode ajudar a prevenir a propagação da dissecção e diminuir o risco de ruptura da aorta. A dissecção aórtica é uma doença altamente letal. A literatura reporta que mais de 25% de indivíduos não tratados com dissecção aguda morreram nas primeiras 24 horas, 50% logo na primeira semana, e mais de 75% no primeiro mês.

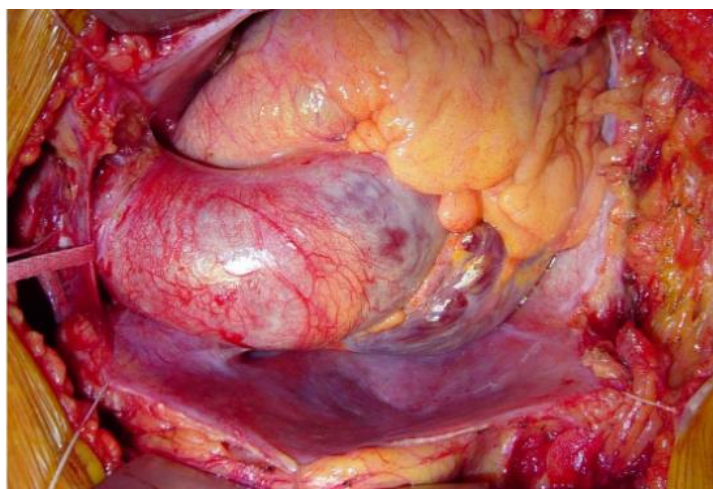
A pressão arterial sistólica deve ser reduzida para níveis de 100 ou 120mmHg ou níveis mais baixos que permitam adequada perfusão esplâncnica. Medicções beta bloqueadoras devem ser administradas, independentemente do nível pressórico com objetivo de diminuir a frequência cardíaca para níveis de 60 batimentos/minuto ou menos. O propranolol, metoprolol, labetalol ou esmolol são excelentes opções terapêuticas de primeira escolha. Nos pacientes com potenciais contraindicações para beta bloqueio ou instabilidade hemodinâmica, o esmolol pode ser uma opção viável devido a sua meia-vida extremamente curta (~9 minutos). A dose inicial recomendada inicial é de 500 mg/kg, seguida de infusão contínua de 50 a 200 µg/kg/min. O labetalol que é um antagonista alfa e beta oferece a vantagem de controlar não só a frequência como a pressão, como possível única medicação. O labetalol é administrado com uma dose inicial de 20 mg, por via intravenosa, durante 2 minutos, e, em seguida, uma dose de 40 a 80 mg por via intravenosa a cada 15 minutos (dose máxima de 300 mg), até que uma resposta adequada seja alcançada. Labetolol é, então, administrada por infusão intravenosa contínua a uma taxa de 2-8 mg/min. Quando a regurgitação aórtica aguda grave complica dissecção aórtica, deve-se ter cuidado com doses altas de beta bloqueador. Quando os beta-bloqueadores são contraindicados, pode-se considerar os bloqueadores dos canais de cálcio, como verapamil ou diltiazem. O diltiazem é prescrito a 0,25 mg/kg ao longo de 2 minutos e, em seguida, como uma infusão contínua, na dose de 5 a 15 mg/h, dependendo do efeito. O nitroprussiato de sódio leva a uma rápida redução da pressão sanguínea, mas quando utilizado sozinho pode conduzir a aumento na impedância do ventrículo esquerdo, piorando a propagação da dissecção, devendo ser usado em associação ao beta bloqueador. O nitroprussiato de sódio é iniciado com uma dose de 0,01 µg/Kg/min, com titulação de 0,5 a 5 µg/Kg/min, conforme necessário.

O controle da dor é essencial para a adequada manutenção da dissecção, pois a dor leva ao aumento na liberação de catecolaminas endógenas, com repercussão direta no ritmo

cardíaco e na pressão arterial. Uso adequado de analgésicos opióides por via endovenosa auxilia no controle hemodinâmico e diminui a necessidade de agentes vasodilatadores.

O tamponamento cardíaco ocorre em 19% dos pacientes com dissecção do tipo A, sendo um dos mecanismos mais comuns de morte nessa situação. Os pacientes com tamponamento estão mais propensos a hipotensão, síncope, ou alteração do estado mental. A taxa de mortalidade intra-hospitalar entre os pacientes com tamponamento é duas vezes maior quando comparado àqueles sem tamponamento (54% versus 25%). O hemopericárdio frequentemente leva a instabilidade hemodinâmica e hipotensão na dissecção aguda e a pericardiocentese comumente é considerada como terapia inicial nessa situação, no sentido de estabilizar o paciente antes da operação. Mas, frequentemente, morte súbita por atividade elétrica sem pulso é reportada minutos após a pericardiocentese. O relativo incremento na pressão intra-aórtica após a punção pode levar a reabertura e surgimento de sangue sobre pressão do falso lúmen para o pericárdio, levando a hemorragia aguda e tamponamento cardíaco fatal.

Figura 11 - Aspecto macroscópico cirúrgico da dissecção aórtica Tipo A

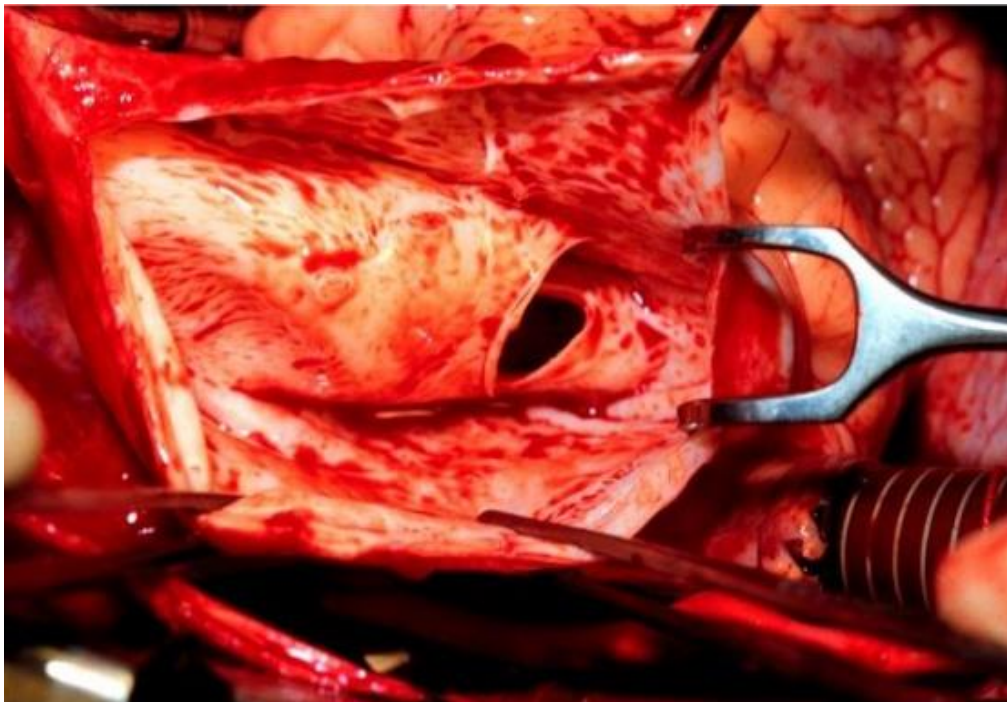


Portanto, em paciente relativamente estável com dissecção aguda e tamponamento cardíaco, os riscos de pericardiocentese provavelmente superam seus benefícios. A estratégia inicial deve ser de proceder à operação emergente e, durante a reparação cirúrgica aberta realizar drenagem do pericárdio sob visão direta. Nas situações críticas, onde o paciente apresenta atividade elétrica sem pulso ou hipotensão refratária, uma tentativa de ressuscitação com pericardiocentese pode salvar vidas. Nesse caso, deve-se tentar aspirar líquido pericárdico apenas o suficiente para estabilizar o paciente e, em seguida, encaminhá-lo para cirurgia de emergência (Figura 11).

A cirurgia de emergência melhora a sobrevivência nas dissecções agudas do tipo A, ao passo que a terapia médica inicial é recomendada para dissecções agudas do tipo B. Pacientes com dissecção aguda da aorta requerem avaliação multidisciplinar urgente e gestão. Eles devem ser transferidos em caráter de urgência a um centro médico terciário, com acesso à cirurgia cardiovascular, cirurgia vascular, radiologia intervencionista e cardiologia. A avaliação cirúrgica urgente é recomendada para todos os pacientes com diagnóstico de dissecção aórtica, independentemente da localização anatômica da dissecção. Recomendação Classe I nível de evidência C.

O tratamento cirúrgico de dissecção aórtica tipo A melhorou dramaticamente sobrevivência para essa condição letal. Os objetivos do tratamento cirúrgico baseiam-se em tratar ou prevenir as complicações comuns de dissecção, como tamponamento cardíaco, insuficiência aórtica, ruptura da aorta, acidente vascular cerebral e isquemia visceral (Figura 12).

Figura 12 - Aspecto cirúrgico da dissecção aórtica Tipo A após abertura da aorta ascendente demonstrando as lâminas da dissecção



Os objetivos cirúrgicos imediatos são os seguintes: (1) identificar a rotura na íntima, (2) eliminar o falso trajeto nas extremidades da aorta, e (3) a reconstituir aorta diretamente, ou, mais comumente, a interposição de um tubo de dácron. Na dissecção tipo A com regurgitação

aórtica moderada a importante o objetivo também é corrigir essa anomalia com a suspensão dos folhetos da valva aórtica ou substituição da valva aórtica

### **Terapia Definitiva**

A terapia definitiva para a dissecação aguda da aorta é a cirurgia de emergência para todos os pacientes que são considerados candidatos cirúrgicos. Pacientes com dissecação aguda da aorta estão em risco progressão da doença, incluindo a ruptura aórtica, regurgitação com insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e tamponamento. Em comparação com a terapêutica clínica, a intervenção cirúrgica melhora a sobrevida nas dissecações agudas tipo A. No estudo IRAD, a taxa de mortalidade dos pacientes com dissecação tipo A submetidos a cirurgia foi de 26% contra 58% daqueles submetidos a tratamento clínico.

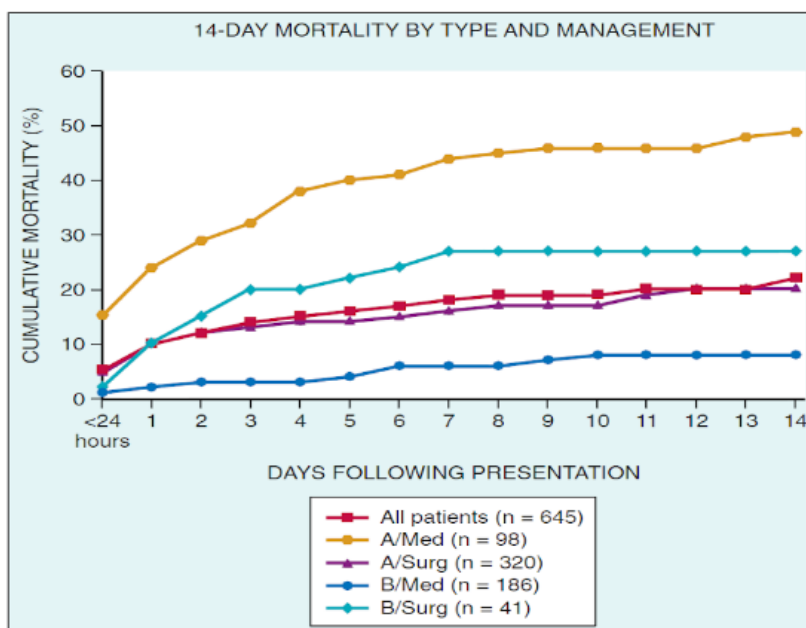
Mesmo em centros terciarizados com alta experiência em dissecação aórtica a taxa de mortalidade é bastante alta. Fatores de risco pré-operatórios instabilizam ainda mais os pacientes aumentando as taxas de mortalidade. Pacientes com choque, insuficiência cardíaca congestiva, tamponamento cardíaco, infarto do miocárdio, insuficiência renal ou isquemia mesentérica tem taxa de mortalidade de 31% versus 17% daqueles sem essas condições. Variáveis preditivas de má evolução intraoperatória incluem: disfunção aguda do ventrículo direito, hipotensão, tempo de circulação extracorpórea, envolvimento do arco aórtico, necessidade de parada circulatória total e hipotermia profunda. Pacientes com dissecação aguda tipo B têm um menor risco de morte prematura do que aqueles com o tipo de dissecação aguda tipo A. No estudo IRAD a taxa de mortalidade de pacientes com dissecação tipo B tratados clinicamente foi de 10,7%. No entanto, a maioria das séries de dissecação aguda da aorta descendente relataram uma taxa de mortalidade de 25% a 50% para aqueles que necessitam de cirurgia. Em pacientes com dissecação do tipo B complicada, a taxa de mortalidade intra-hospitalar é baixa enquanto a dissecação tipo B complicada carrega uma taxa de mortalidade muito maior, especialmente quando acompanhada de choque ou má perfusão. No IRAD, a cirurgia foi realizada em 20% das dissecações do tipo B, com uma taxa de mortalidade de 31%. Indicações típicas para a intervenção cirúrgica ou endovascular na dissecação do tipo B são complicações que se desenvolvem, tais como isquemia do membro ou visceral, ruptura da aorta ou ruptura iminente, a rápida expansão do diâmetro da aorta, dor incontrolável, ou extensão retrógrada da dissecação para a aorta ascendente. Frequentemente, a terapia endovascular de certas complicações podem ser preferidos

Figura 13 - Organograma da dissecção aguda da aorta



A Terapia cirúrgica para correção da dissecção aguda da aorta é tecnicamente muito delicada, pois a parede da aorta é fina e friável. A esternotomia mediana é realizada rotineiramente, com instalação de circulação extracorpórea geralmente abordando a artéria axilar ou femoral evitando o trauma da parede da aorta enfraquecida. O tratamento cirúrgico inclui a excisão da região dissecada com obliteração do orifício de entrada da falsa luz proximal e distal, e a interposição de um enxerto de dácron na aorta ascendente. Quando há regurgitação aórtica, opta-se pela suspensão das comissuras com correção da insuficiência. Se não for possível, pelo envolvimento da valva ou por doença prévia, procede-se a substituição valvar. Quando os seios de valsalva estão significativamente dilatados ou há comprometimento dos óstios coronarianos opta-se pela substituição total da raiz utilizando o procedimento de Bentall DeBono.

Figura 14 - Taxa de mortalidade em segmento de duas semanas em pacientes com dissecção aórtica de acordo com o tipo de dissecção e a terapia instituída



Fonte: From Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM. et al: The International Registry of Acute Aortic Dissection [IRAD]: New insights into an old disease. JAMA 2000; 283:897.

O tratamento de pacientes com dissecção aórtica tipo B está evoluindo com o aumento do uso de dispositivos endovasculares. Em geral, os pacientes estáveis com dissecção do tipo B simples, devem ser tratados clinicamente devido ao elevado risco de morte pela intervenção. Dissecção de aorta tipo B causada pela ruptura da aorta e / ou isquemia visceral resultante de envolvimento dos ramos da aorta requerem intervenção, mas o reparo cirúrgico aberto está associada com altas taxas de mortalidade. Técnicas endovasculares têm sido cada vez mais utilizadas para tratar esta população de pacientes, com melhora dos resultados. Os enxertos endovasculares tem o potencial para tratar a maior parte, se não todas, as complicações das dissecções do tipo B, com relativamente baixa morbidade.

Pacientes com dissecção de aorta tipo B não complicada correm o risco de complicações a longo prazo, como formação de aneurisma, ruptura tarde, e re-dissecção. Ainda não está claro se o tratamento inicial desse tipo de dissecção com uso do enxerto endovascular irá mudar esta história natural. O primeiro estudo comparativo entre a reparação cirúrgica ou endovascular para pacientes com dissecção tipo B subaguda ou crônica relatou taxas de 0% e 33% de mortalidade periprocedural para os grupos endovascular e cirúrgico, respectivamente.

## **Considerações Finais**

A dissecação aórtica independente de sua classificação é uma doença de alta mortalidade. Quando diagnosticada precocemente e direcionada para terapêutica de destino, apresenta razoáveis taxas de mortalidade a médio e longo prazo. Observam-se taxas de sobrevida de 94% em 1 ano, 88% em 5 anos e 60% em 10 anos.

Um objetivo importante no tratamento a longo prazo da dissecação aórtica é o controle da pressão arterial, tendo como meta a manutenção da pressão arterial em níveis inferiores a 120/80 mmHg.



## Referências

1. Czerny M, Schmidli J, Adler S. et al. Current options and recommendations for the treatment of thoracic aortic pathologies involving the aortic arch: an expert consensus document of the European Association for Cardio-Thoracic surgery (EACTS) and the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019; 55:133–162.
2. MacGillivray TE, Gleason TG, Patel HJ. et al. The Society of Thoracic Surgeons/American Association for Thoracic Surgery clinical practice guidelines on the management of type B aortic dissection. *Ann Thorac Surg.* 2022; 113:1073–1092.
3. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000; 283: 897-903.
4. Malaisrie SC, Szeto WY, Halas M. et al. 2021 The American Association for Thoracic Surgery expert consensus document: surgical treatment of acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 162:735–758.
5. Olsson, C., Thelin, S., Ståhle, E., Ekbom, A., Granath, F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation* 2006;114, (24).
6. Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R. et al. Acute aortic dissection and intramural hematoma: a systematic review. *JAMA* 2016; 316:754–763.
7. JK, Kim HS, Kang DH, et al. Different clinical features of aortic intramural hematoma versus dissection involving the ascending aorta. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37:1604 –10.
8. Bossone E, LaBounty TM, Eagle KA. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *Eur Heart J.* 2018; 39:739–749.
9. Cho KR, Stanson AW, Potter DD. et al. Penetrating atherosclerotic ulcer of the descending thoracic aorta and arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127:1393–1399.
10. Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA: Acute aortic dissection: Perspectives from the international registry of acute aortic dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37.
11. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM. *et al.* Aortic diameter  $\geq$  5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation.* 2007;116:1120 –1127.
12. Gaul C, Dietrich W, Erbguth FJ: Neurologic symptoms in acute aortic dissection: A challenge for neurologists. *Cerebrovasc Dis* 2008;26.

13. Chow JL, Marian ER, Liang D: Transesophageal echocardiography assessment of severe aortic regurgitation in type A aortic dissection caused by a prolapsed circumferential intimal flap. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21:85, 2007.
14. Shiga T, Wajima Z, Apfel C C, Inoue T, Ohe Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2006;166(13):1350-1356.
15. Gilon D, Mehta RH, Oh JK. et al: Characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiac tamponade complicating type A acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2009;103.
16. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM. et al: International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights from an old disease. *JAMA* 2000; 283:897.
17. Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA: Acute aortic dissection: Perspectives from the international registry of acute aortic dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37:149, 2009.
18. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr: Dissecting aneurysm of the aorta: A review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)* 1958; 37:217.
19. Nienaber CA, Rousseau H, Eggbrecht H. *et al*: Randomized comparison of strategies for type B aortic dissection. The Investigation of STEnt grafts in Aortic Dissection (INSTEAD) Trial. *Circulation* 2009;120:2519.
20. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS. et al. 2017.ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.*Hypertension.* 2018; 71:1269-1324.
21. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JÁ. et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine.*Circulation.* 2010; 121:266–369.

# **Complicações Mecânicas do Infarto Agudo do Miocárdio com Supra Desnivelamento do Segmento ST**

*William Burato Evaristo, Guilherme Kallás Hueb, Alexandre Ciappina Hueb*

## **Introdução**

O infarto agudo do miocárdio (IAM) constitui importante causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos. No Brasil, em 2022, houve 106.526 internações por IAM no Sistema Único de Saúde (SUS). No mesmo ano, observou-se 91.480 mortes por doenças cardiovasculares, que representou 6,2% do total de mortes ou 23% das mortes relacionadas às doenças do aparelho circulatório, ainda, segundo as estatísticas do SUS. Apesar disso, a taxa de mortalidade por IAM tem diminuído em países desenvolvidos desde a década de 60, onde houve uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença. Além disso, as razões para a queda nesses índices incluem: atendimento precoce, monitorização efetiva, disponibilidade de desfibrilador, mas, principalmente, o armamentário terapêutico estabelecendo a reperfusão precoce da artéria envolvida, através da trombólise química ou mecânica.

Visando a melhor opção terapêutica, justifica-se a identificação do tipo de IAM. A denominação clássica de infarto transmural e não-transmural (ou subendocárdico) foi substituída no começo dos anos 80, baseado nos achados eletrocardiográficos, por infarto com onda Q e infarto sem onda Q. Pesquisadores do estudo GUSTO, sugeriram que as síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis, fossem divididas conforme a presença de supradesnivelamento do segmento ST facilitando a seleção de candidatos para terapia de reperfusão, reconhecidamente mais eficiente nesse grupo.

Os pacientes que desenvolvem IAM com supradesnivelamento de ST (IAMST), apresentam obstrução completa da artéria coronária responsável, maior área de necrose miocárdica, maior ativação plaquetária e aumento na mortalidade variando de 6 a 15% quando comparados a angina instável ou o IAM sem supradesnivelamento de ST que apresentam mortalidade variando de 3 a 8%.

Devido a essas características, o IAMST pode evoluir com complicações hemodinâmicas, elétricas ou mecânicas. O choque cardiogênico, hipotensão arterial, taquicardia ventricular recorrente ou fibrilação ventricular são eventualidades que pioram o prognóstico e aumentam a mortalidade dos pacientes. A terapia agressiva, visando a reperfusão precoce deve ser instituída assim como medidas de suporte evitando a ocorrência dessas

complicações. Contudo, quando o IAMST evolui para uma complicação mecânica, como: rotura da parede livre do ventrículo esquerdo (VE), comunicação interventricular, insuficiência mitral isquêmica ou aneurisma do VE, a terapêutica cirúrgica impõe-se visando diminuir a alta mortalidade nesse grupo de pacientes.

### **Rotura da Parede Livre do VE**

A rotura da parede livre do VE é um evento grave onde a maioria dos casos evoluiu para morte súbita. A incidência varia entre 1 a 4% dos pacientes atendidos com diagnóstico de IAMST. No Instituto do Coração em São Paulo (InCor), avaliaram-se 12.405 pacientes com diagnóstico de IAM no período de 1983 a 1999. Observou-se 127 (1,02%) casos de rotura da parede livre do VE.

A rotura é mais encontrada em necropsia do que diagnosticada nos pacientes em vida. Aproximadamente 20% dos pacientes que morrem em decorrência do IAM, apresentam rotura cardíaca; sendo a 3ª causa de morte após do choque cardiogênico e das arritmias ventriculares.

Em relação aos achados anátomo-clínicos das autópsias, observa-se acometimento maior em mulheres, idade maior 60 anos, evidência de doença uniarterial, vítimas de primeiro infarto, portadores de hipertensão sem hipertrofia ventricular e normalmente submetidos à terapia trombolítica. A utilização do trombolítico no tratamento do IAM, apesar de diminuir a mortalidade geral, parece acelerar o tempo para a rotura cardíaca, sem necessariamente aumentar a frequência desta complicação. O fenômeno de reperfusão parece favorecer a rotura cardíaca precoce através da transformação de um infarto isquêmico em hemorrágico.

Uma série de 100 casos de rotura do VE revelou que 58% das roturas ocorreram até o 5º dia pós-infarto e 80% até o 7º dia. O comprometimento da porção médio-basal do ventrículo foi mais frequente (66%), a parede lateral foi mais acometida (44%) e, a maioria das roturas ocorreu na transição entre a musculatura viável e necrótica (66%). Outro estudo comparando corações de cadáveres com IAM e rotura de VE corroboram os achados que a rotura foi mais frequente nos casos de envolvimento uniarterial, primeiro infarto e acometimento de parede lateral.

Em uma série de 200 necropsias de pacientes com IAMST, observou rotura ventricular em 15,1% dos casos sendo que 85,6% eram mulheres ( $p = 0.0220$ ), além das roturas serem mais frequentes em corações acometidos pelo primeiro infarto. Um resumo de todas as características da ocorrência de rotura da parede livre do VE, citadas anteriormente, encontra-se na tabela 1.

Tabela 1 - Características da rotura da parede livre do VE

<i>Mulheres</i>
<i>Idade &gt; 60 anos</i>
<i>Acometidos do 1º infarto</i>
<i>IAM envolvendo lesão uniarterial</i>
<i>Mais freqüente em parede lateral</i>
<i>Hipertensos</i>
<i>Submetidos a terapia trombolítica</i>
<i>Apresentam rotura próximo ao 5º dia pós-IAM</i>

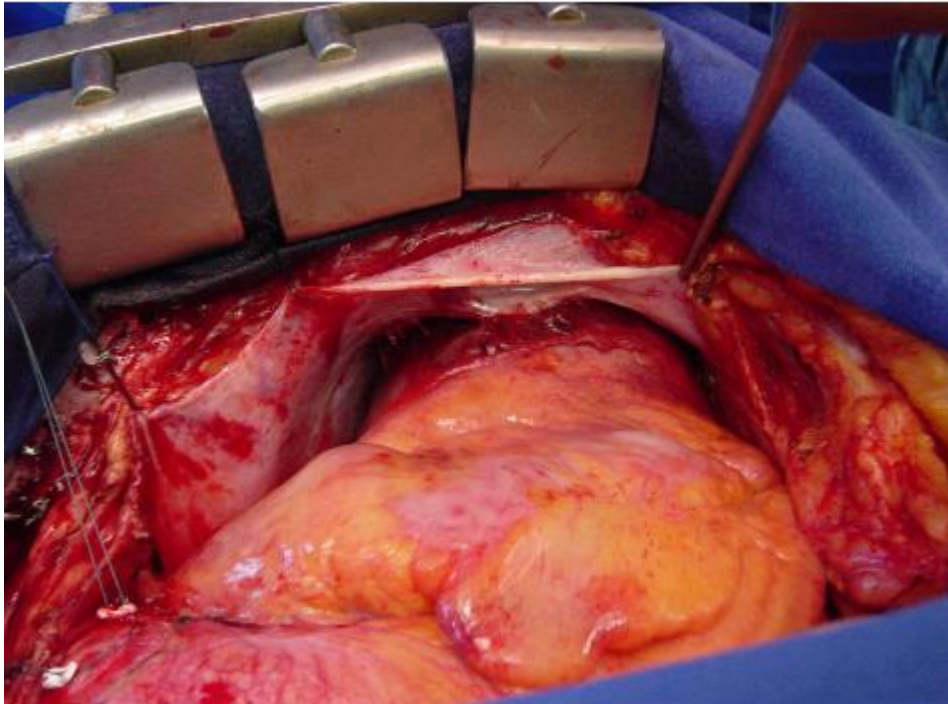
A rotura cardíaca pode ser linear ou complexa e deve-se a própria fisiopatologia do IAMST onde a extensão e expansão do infarto contribuem para esse evento. Após o infarto ocorre um afinamento e dilatação da área acometida devido a perda dos cardiomiócitos. Nesse momento ocorre aumento da pressão transmural que ultrapassa a força tensil do tecido conjuntivo cardíaco levando a rotura (Lei de Laplace).

Dentre as manifestações clínicas da rotura cardíaca destacamos a dor torácica inespecífica, hipotensão arterial sistêmica, abafamento de bulhas e estase jugular decorrente do choque cardiogênico, e do tamponamento cardíaco. Em alguns casos, o primeiro evento é a dissociação eletromecânica ou a morte súbita.

A magnitude das manifestações clínicas depende do tipo de rotura que pode ser classificada como: aguda, subaguda e crônica.

A rotura aguda caracteriza-se por sangramento maciço da cavidade ventricular para o saco pericárdico, com choque grave, dissociação eletromecânica e morte em alguns minutos. A rotura subaguda ocorre naqueles casos onde a lesão miocárdica não é tão extensa e coágulos sanguíneos, a fibrina e a própria adesão do pericárdico levam a um bloqueio do processo. Nessa condição, o paciente apresenta sinais de tamponamento cardíaco e a confirmação diagnóstica deve ser realizada rapidamente. Figura 1. É freqüente nesta condição observarem-se coágulos sanguíneos de diferentes épocas de organização. Assim, há o primeiro sangramento, hipotensão, tamponamento local pelo pericárdio e parada do sangramento. Após a recuperação do paciente, estabilização hemodinâmica, novo sangramento e assim sucessivamente, por mais 2 ou 3 episódios, acumulando coágulos no saco pericárdico.

Figura 1 - Aspecto cirúrgico da rotura do VE tamponada



A rotura crônica leva a formação de um falso aneurisma. Devido a pequena perda sanguínea, a formação dos coágulos sanguíneos e a própria presença do pericárdio controlam a hemorragia. Este coágulo se organiza levando com o tempo à formação de uma cavidade que envolve a região com rotura e se comunica com o interior da mesma.

Nessa condição, as manifestações clínicas são variáveis, podendo passar de praticamente assintomáticos à insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou síncope. Tabela 2.

Tabela 2 - Manifestações clínicas de acordo com o tipo de rotura

<b>Agudo</b>	Hemorragia maciça Dissociação eletromecânica Morte súbita
<b>Subagudo</b>	Hemorragia moderada Tamponamento cardíaco Choque cardiogênico
<b>Crônico</b>	Hemorragia pequena Formação de falso aneurisma ICC

Dentre os exames complementares, destacamos o ecocardiograma como o principal método diagnóstico da rotura cardíaca, como também para o diagnóstico diferencial das outras complicações mecânicas. Pode ser realizado a beira leito, tanto em ambiente de UTI como nas unidades de atendimento médico de emergência, possibilitando a detecção precoce dessa grave complicação do IAMST.

O diagnóstico de rotura ventricular demanda cirurgia de emergência. A sobrevivência está associada a fatores logísticos. O objetivo é que todos os profissionais envolvidos atuem de forma coesa. Portanto, enquanto aguarda-se o preparo da sala operatória, deve-se providenciar a estabilização clínica do paciente, através de suporte farmacológico com drogas inotrópicas e reposição volêmica; proceder a pericardiocentese, assim como, a introdução do balão intra-aórtico que diminuiu em muito a mortalidade. Essas medidas visam oferecer condições para a equipe cirúrgica levar o paciente à sala de cirurgia com maior estabilidade.

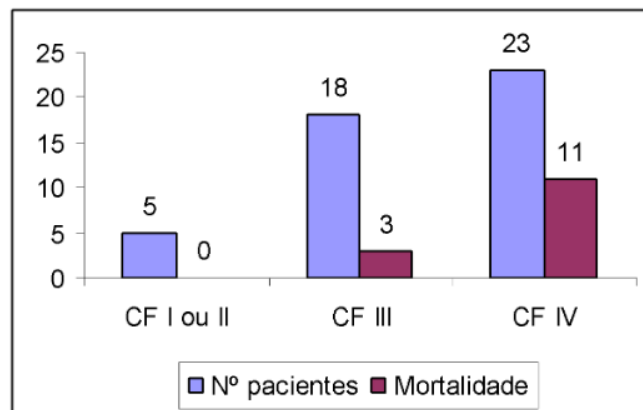
A cirurgia normalmente é realizada com circulação extracorpórea onde o cirurgião além de drenar o tamponamento cardíaco, procede à oclusão da rotura. A área próxima a rotura normalmente apresenta-se bastante friável, sendo necessário que a sutura seja ancorada em tiras de teflon com utilização de retalhos de pericárdio autólogo ou bovino e cola biológica. Mesmo com essas medidas a mortalidade cirúrgica é bastante elevada (~75%).

### **Insuficiência Mitral Aguda Isquêmica**

A insuficiência mitral (IM) decorrente da ruptura completa ou disfunção do músculo papilar após o IAMST, pode evoluir de formas diferentes, dependendo da magnitude do acometimento do papilar. Nos graus mais severos, sua instalação é mal tolerada, ocorre de forma intensa, evoluindo rapidamente para o edema agudo dos pulmões até choque cardiogênico e óbito, por vezes sem tempo para a realização da correção cirúrgica.

Aproximadamente 4% dos casos de IAMST evoluem com insuficiência mitral severa. A evolução clínica e a mortalidade têm relação com a severidade da lesão papilar e para qual classe funcional o paciente evoluiu<sup>13</sup>. Gráfico 1

Gráfico 1 - Relação entre a classe funcional e a mortalidade



A rotura completa do músculo papilar ocasiona insuficiência mitral severa com mortalidade de 50% em 24 horas, 90% em uma semana, quando não se corrige cirurgicamente o defeito.

O músculo papilar póstero-medial é acometido com maior frequência (2/3 dos casos), do que o músculo ântero-lateral. Isto ocorre por esse ser irrigado apenas pela artéria coronária descendente posterior, enquanto o músculo papilar ântero-lateral recebe suprimento de duas artérias, circunflexa e diagonal. Figura 2.

Figura 2 - Aparelho valvar Mitral com Papilar Póstero-Medial Roto



O quadro clínico é caracterizado pelo aparecimento de sinais e sintomas de congestão pulmonar e baixo débito cardíaco; podendo evoluir para edema agudo dos pulmões, choque



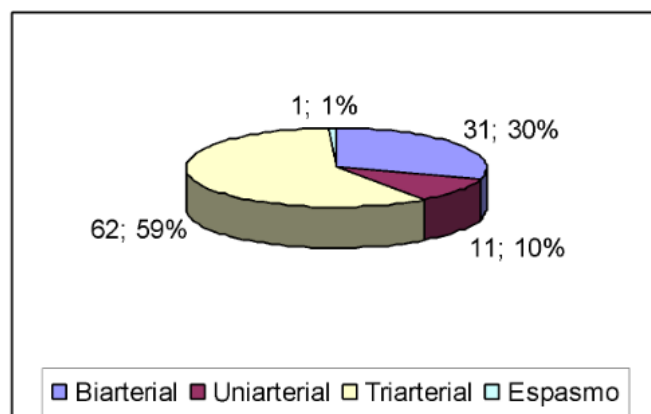
cardiogênico e morte. O período de ocorrência mais freqüente vai do 1º ao 7º dia pós infarto. O sinal diagnóstico fundamental é o aparecimento de sopro pansistólico irradiado para o ápice (secção do músculo papilar antero-lateral) ou para mesocárdio e focos da base (secção do músculo papilar postero-medial). Freqüentemente, em insuficiências mitrais muito severas, ausculta-se um sopro curto, romboidal, precoce e fraco; podendo estar ausente devido à equalização das pressões entre átrio e ventrículo esquerdos.

O ecocardiograma transtorácico desempenha papel relevante, confirmando o diagnóstico clínico evidenciando o músculo papilar roto, como se fosse uma massa aderida às cordoalhas da valva mitral. Caracteristicamente, a cúspide comprometida apresenta movimentação ampla, projetando-se para dentro do átrio esquerdo durante a sístole. Nos casos duvidosos o ecocardiograma transesofágico pode ser utilizado. A monitorização hemodinâmica com o cateter de Swan-Ganz, revela pressão capilar pulmonar elevada assim como, presença de ondas “V” gigantes. Atenção especial deve ser dada para os casos de comunicação interventricular onde os achados são semelhantes.

Dependendo dos vários graus de acometimento do músculo papilar, a insuficiência mitral varia num amplo espectro que engloba desde uma isquemia papilar discreta, suficiente para causar a perda da coaptação das cúspides e regurgitação valvar leve, até uma isquemia tão severa, suficiente para levar a rotura do papilar ocasionando o quadro grave de regurgitação valvar aguda.

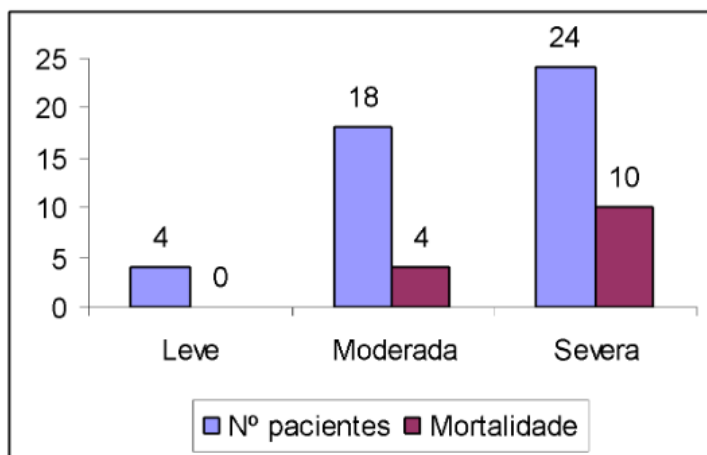
A indicação cirúrgica está baseada no quadro clínico e no grau de regurgitação mitral. Além disso, deve-se levar em consideração para a indicação cirúrgica, a necessidade de revascularização miocárdica, pela presença de doença coronariana, responsável pela ocorrência de disfunção mitral. Segundo Dallan e colaboradores, o comprometimento coronariano triarterial é mais freqüente nesse grupo de pacientes. Gráfico 2.

Gráfico 2 - Comprometimento arterial coronariano na insuficiência mitral



Atualmente, existe clara correlação entre o grau de insuficiência mitral e a taxa de mortalidade. Pacientes com IAMST e insuficiência mitral leve, moderada e severa apresentaram ausência, 22% e 42% de mortalidade, respectivamente. Gráfico 3.

Gráfico 3 - Correlação entre grau de insuficiência e mortalidade



Sob o aspecto cirúrgico, em alguns casos selecionados, onde existe a continuidade do músculo papilar, as técnicas de preservação valvar podem trazer bons resultados, dessa forma, deve-se sempre que possível, preservar o aparelho subvalvar no intuito de preservar a função ventricular.

A presença de edema agudos dos pulmões e choque cardiogênico impõe a cirurgia de emergência. Nesse momento enquanto aguarda-se o preparo da sala operatória, podemos otimizar a condição clínica utilizando vasodilatadores, tais como: nitroglicerina ou nitroprusseto de sódio. O balão intra-aórtico tem fundamental importância no sentido de diminuir a pós-carga melhorando o desempenho ventricular e o débito cardíaco, aliviando a congestão pulmonar.

Apesar da cirurgia valvar, quando realizada em condição de emergência, evidenciar mortalidade elevada (24 a 45%) a mortalidade global e o comprometimento da função ventricular são bem menores que quando submetemos o paciente a tratamento clínico. A substituição valvar destaca-se como procedimento de eleição.

Naqueles casos onde a ocorre a rotura papilar, mesmo com a intervenção cirúrgica, a mortalidade hospitalar é alta 31 a 69%, sendo que alguns fatores aumentam essa mortalidade, entre eles: a extensão do infarto, choque cardiogênico a idade do paciente e a demora para indicar a operação.

## Referências

1. DATASUS 2011 [Internet]. [Citado 17 set 2023]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defptohtm.exe?idb2011/c08.def>.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137:467–492.
3. Tehrani BN, Truesdell AG, Psozka MA, Rosner C, Singh R, Sinha SS, Damluji AA, Batchelor WB. A standardized and comprehensive approach to the management of cardiogenic shock. *JACC Heart Fail*. 2020; 8:879–891.
4. Moreyra AE, Huang MS, Wilson AC, Deng Y, Cosgrove NM, Kostis JB; MIDAS Study Group (MIDAS 13). Trends in incidence and mortality rates of ventricular septal rupture during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010; 106:1095–1100.
5. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, Barakat AF, Mentias A, Mohamed AH, Ogunbayo GO, Megaly M, Saad M, Omer MA, et al. Temporal trends and outcomes of mechanical complications in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12:1825–1836.
6. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med*. 1996 12;335(11):775-82.
7. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/ AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 124:652–735.
8. Jatene FB, Nicolau JC, Hueb AC, et al. Preoperative risk in coronary artery bypass surgery during in-hospital phase acute myocardial infarction. *Cardiovasc Eng*. 2000 5:111.
9. Hsia RY, Hale Z, Tabas JA. A national study of the prevalence of life-threatening diagnoses in patients with chest pain. *JAMA Intern Med*. 2016; 176:1029–1032.
10. Park WM, Connery CP, Hochman JS, Tilson MD, Anagnostopoulos CE. Successful repair of myocardial free wall rupture after thrombolytic therapy for acute infarction. *Ann Thorac Surg*. 2000; 70:1345-49.
11. Barbour DJ, Roberts WC: Rupture of a left ventricular papillary muscle during acute myocardial infarction; analysis of 22 necropsy patients. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8:558.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017; 136:137–161.

13. Hausmann H, Siniawski H, Hotz H, et al. Mitral valve reconstruction and mitral valve replacement for ischemic mitral insufficiency. *J Card Surg*. 1997;12(1):8-14.

14.

15. Kishon Y, Oh JK, Schaff HV, et al. Mitral valve operation in post-infarction rupture of a papillary muscle: immediate results and long-term follow-up of 22 patients. *Mayo Clin Proc*. 1992; 67: 1023-1030.

16. Levine GN, O'Gara PT, Beckman JA, et al. Recent innovations, modifications, and evolution of ACC/AHA Clinical Practice Guidelines: an update for our constituencies: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 129:879–886.

## **Choque Cardiogênico**

*Lucas Alves Bartelega, Guilherme Kallás Hueb, Maurício Landulfo Guerrieri, Alexandre Ciappina Hueb*

O choque cardiogênico é uma condição grave que apresenta altos índices de mortalidade. O principal responsável pelo choque cardiogênico é o infarto agudo do miocárdio (IAM), e embora o tratamento do IAM tenha melhorado nas últimas décadas, a mortalidade dos pacientes com choque cardiogênico continua alta. Cinco a dez por cento dos pacientes com IAM desenvolvem choque cardiogênico, sendo que 2/3 desses evoluem para óbito. No Brasil, os dados do DATASUS, revelam que no ano de 2019 houve 1.236.827 mortes. Dessas ocorrências, 28,2% foram devidas a doenças do aparelho circulatório (22,7% por IAM). Estima-se que houve 48.341 mortes (4,8% do total de mortes) devido ao choque cardiogênico.

### **Definição**

A definição clínica de choque cardiogênico pode ser expressa como uma hipoperfusão tecidual sistêmica com adequado volume intravascular devido a incapacidade do músculo cardíaco fornecer débito adequado às necessidades do organismo. A definição etiológica é de uma síndrome clínica caracterizada por anormalidade cardíaca primária que resulta em redução da pressão arterial e do fluxo sanguíneo tecidual. A definição baseada em parâmetros hemodinâmicos define choque cardiogênico como síndrome onde a pressão arterial sistólica é menor que 90mmHg, o índice cardíaco menor que 2,2L/min/m<sup>2</sup> e a pressão capilar pulmonar maior que 15 mmHg. Se não houver uma interrupção desse processo, a disfunção miocárdica persiste ocasionando uma deficiência orgânica progressiva e irreversível.

### **Etiologia**

Existe uma grande diversidade de patologias cardiovasculares que podem determinar o choque cardiogênico e sem dúvida, o IAM é o principal agente etiológico. Dentre as patologias cardiovasculares, podemos considerar como fatores etiológicos:

- Infarto Agudo do Miocárdio
- Complicações Mecânicas do IAM
  - Insuficiência mitral aguda

- Comunicação interventricular aguda
- Rotura da parede livre do ventrículo esquerdo
- Cardiomiopatia Dilatada Avançada
- Miocardite Aguda
- Sepses
- Contusão Miocárdica
- Pós Cardiectomia (pós cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea)

Como diagnóstico diferencial, do choque cardiogênico, podemos considerar:

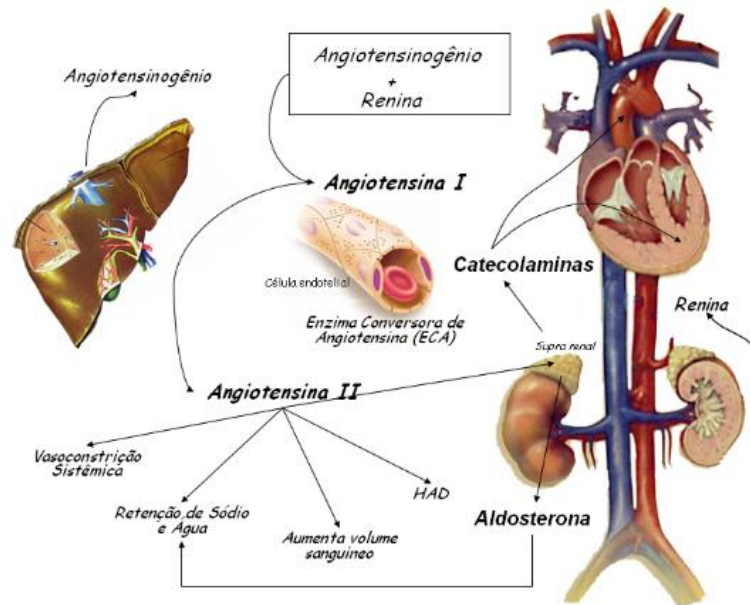
- Choque Hipovolêmico
- Tamponamento Cardíaco
- Pneumotórax Hipertensivo
- Taquiarritmias
- Tromboembolismo Pulmonar
- Trombo Oclusivo ou Tumor em Cavidades Atriais
- Valvopatias

### **Fisiopatologia**

A insuficiência coronária leva a isquemia miocárdica, causando diminuição da contratilidade miocárdica e do desempenho ventricular. Ocorre hipotensão, hipoperfusão sistêmica e coronariana com dano miocárdico direto, que leva a disfunção sistólica, diastólica ou ambas.

O baixo débito cardíaco leva a ativação de baro e quimiorreceptores, que liberam catecolaminas para aumentar o cronotropismo e o inotropismo, assim como determinar vasoconstrição periférica. A diminuição do fluxo e a ativação de receptores simpáticos renais ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), aumentando a vasoconstrição, e a reabsorção de sódio e água. A distensão atrial induz a liberação de Peptídeo Natriurético Atrial (PNA), que modula os efeitos anteriores reduzindo a formação de renina, aumentando a excreção de sódio e água. Finalmente liberação central de hormônio antidiurético (vasopressina) com conseqüente aumento da vasoconstrição, retenção de sódio e água que gera aumento da pós-carga e maior consumo de O<sub>2</sub> pelo miocárdio que agravará a disfunção ventricular. Figura 1.

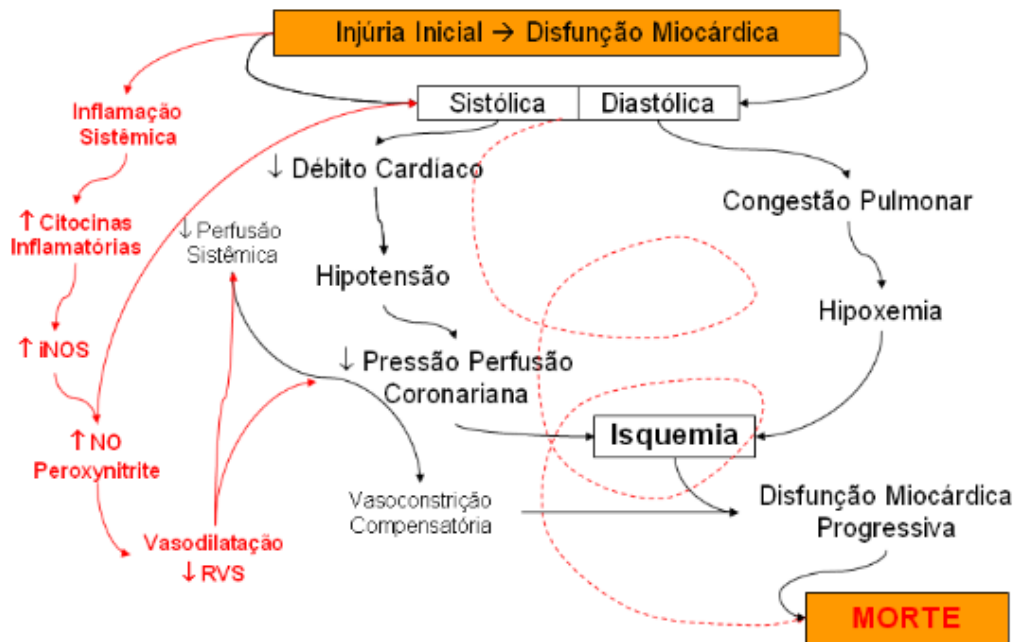
Figura1 - Fisiopatologia da Ativação do Mecanismo Compensatório



As arritmias e a acidose metabólica também contribuem para a deterioração miocárdica. Hipoxemia, acidose, hipovolemia, distúrbios metabólicos levam a piora do quadro e predisõem ao aparecimento de arritmias que deterioram ainda mais a função ventricular. A hipoperfusão sistêmica e miocárdica leva a estase vascular com ativação da cascata inflamatória. As várias cascatas da síndrome isquemia-reperfusão são ativadas: a cascata da coagulação, a cascata do complemento, as interleucinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, a liberação de cininas vasodilatadoras, formação de radicais livres e do fator tumoral de necrose, agora são maciçamente ativados criando um círculo vicioso e deteriorando ainda mais a homeostasia. Outros mediadores também estão envolvidos como endotelina, que tem seus níveis relacionados com maior mortalidade e instabilidade hemodinâmica. O óxido nítrico potente vasodilatador, também está envolvido na fisiopatologia do choque cardiogênico. Estes metabólitos vasoativos são também responsáveis pela modulação do tônus vascular, podendo suas concentrações variarem durante a evolução do choque. Essa retroalimentação positiva que contribui para a alta taxa de mortalidade associada à síndrome do choque. Figura 2.

Figura 2 - Fisiopatologia do choque cardiogênico

## Fisiopatologia Choque Cardiogênico



Objetivando oferecer um tratamento adequado ao choque cardiogênico, faz-se necessário identificar se na fisiopatogenia se a disfunção miocárdica é ou não reversível. A deficiência miocárdica reversível pode ser descrita em 2 grandes categorias: miocárdio estonteado e miocárdio hibernado. O miocárdio estonteado representa uma disfunção pós-isquêmica que persiste após a restauração do fluxo sanguíneo normal, entretanto, a performance miocárdica recupera-se completamente. A patogenia desse processo provavelmente deve-se a: combinação do stress oxidativo, distúrbios da homeostasia do cálcio e diminuição da atividade miofilamentar ao cálcio.

Figura 3 - Miocárdio





O miocárdio hibernado representa um estado de persistente diminuição da função ventricular devido a severa redução do fluxo sanguíneo coronariano. Essa disfunção pode ser normalizada após melhora do fluxo coronariano. A hibernação pode ser um mecanismo de adaptação ao hipofluxo, no sentido de adequar oferta e consumo de oxigênio ao miocárdio.

### Quadro clínico

O choque cardiogênico é identificado com uma disfunção miocárdica após exclusão de outras causas de baixo débito como: hipovolemia, hemorragia, sepse, tamponamento, embolia pulmonar entre outros. Os pacientes normalmente estão hipotensos, (PAS < 90 mmHg ou 30 mmHG abaixo do basal por mais de 30 minutos), pode ocorrer aproximação dos níveis sistólicos e diastólicos da pressão arterial, estão hipoperfundidos com: oligúria, confusão mental, cianose e extremidades frias. Ingurgitamento venoso jugular habitualmente estão presentes, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. As bulhas habitualmente estão abafadas, podendo ocorrer a 3ª bulha. A estertoração pulmonar é um achado freqüente no exame físico.

A avaliação clínica e hemodinâmica do choque cardiogênico baseada no critérios de Killip e Forrester são importantes variáveis prognósticas. Tabela 1

Tabela1 - Avaliação clínica e hemodinâmica do choque cardiogênico

Critério Clínico	Características	Mortalidade Hospitalar
Killip I	Sem sinais de congestão	<6%
Killip II	B3, estertores basais	<17%
Killip III	Edema agudo de pulmão	38%
Killip IV	Choque cardiogênico	81%
Critério Clínico	Características	Mortalidade Hospitalar
Forrester I	PCP <18, IC >2,2	3%
Forrester II	PCP >18, IC >2,2	9%
Forrester III	PCP <18, IC <2,2	23%
Forrester IV	PCP >18, IC <2,2	51%
PCP- pressão capilar pulmonar		
IC- índice cardíaco		

## **Tratamento**

O choque cardiogênico é uma emergência. O médico deve iniciar terapêutica agressiva antes que danos irreversíveis acometam órgãos vitais. O tratamento inclui medidas de suporte geral, tratamento farmacológico, e assistência circulatória mecânica.

A abordagem inicial ao paciente com choque cardiogênico, deve ser a ressuscitação volêmica, exceto na vigência de edema pulmonar. Acesso central e arterial deve ser estabelecido, assim como cateterização vesical e oximetria de pulso. Oxigênio e proteção das vias aéreas são essenciais, então, a intubação e ventilação mecânica são desejáveis, além de diminuírem o trabalho miocárdico.

Dentre as medidas de suporte geral citamos o: controle da dor, oxigênio e/ou ventilação mecânica, sedação, tratamento de arritmias, acidose e hipovolemia.

O tratamento farmacológico inclui medidas para reverter o baixo débito cardíaco pois a manutenção de índice cardíaco inferior a 1.7L/min/m<sup>2</sup> está associado com alta taxa de mortalidade. Admitindo-se que as pressões de enchimento estejam adequadas, ou seja, a condição volêmica foi normalizada e a pré-carga é satisfatória e mesmo assim persiste o quadro de baixo débito, deve-se melhorar o inotropismo, diminuir a pós-carga ou ambos. A escolha dos agentes inotrópicos ou vasodilatadores depende da condição clínica em que se encontra o paciente

## **Dopamina**

A dopamina é uma catecolamina natural, em doses baixas (0.5 a 2.1 µg/Kg/min) diminui a resistência vascular periférica e aumenta o fluxo sanguíneo renal. Acima de 2.1µg/Kg/min a dopamina estimula os receptores β-adrenérgicos e promove aumento do débito cardíaco. Em doses superiores a 7µg/Kg/min tem efeito α-adrenérgico com aumento da pressão arterial e da resistência vascular periférica.

A dopamina, em baixas doses, tem efeitos sobre o fluxo da artéria renal e apesar de não aumentar a taxa de filtração glomerular, pode ser benéfica para o tratamento da oligúria pós-operatória. Em doses β-adrenérgicas, a dopamina pode acarretar taquicardia e arritmias, efeito pouco desejado no choque cardiogênico onde a possibilidade de arritmia ventricular é frequente.

Adrenalina: primeira escolha em caso de hipotensão severa (PAS < 70 mmHG) e nos estados de choque não responsivos à dopamina.

## **Dobutamina**

Se hipotensão moderada (PA de 70 a 100 mmHg) em doses de até 15 µg/Kg/min é uma boa opção. A dobutamina é catecolamina sintética que atua nos receptores β-adrenérgicos. Doses de 2 a 20µg/Kg/min causam aumento na frequência cardíaca, pressão sistólica, e fração de encurtamento da fibra miocárdica. A infusão da dobutamina é acompanhada de aumento do débito cardíaco, diminuição da pressão capilar pulmonar e da pressão arterial média. Não se observa mudanças da pressão pulmonar ou da resistência vascular sistêmica. Apesar de causar menos arritmia e taquicardia que a dopamina e outros agentes inotrópicos como a efedrina e o isoproterenol, assim como esses agentes, produz um aumento no débito cardíaco às custas de aumento no MVO<sub>2</sub>. Devido ao fato de ter menor incidência de arritmia e taquicardia é o inotrópico de escolha no pós-operatório dos pacientes valvares.

## **Milrinone**

O milrinone é um agente inotrópico não-catecolamínico e sua ação intracelular é inibir a fosfodiesterase, enzima responsável pela degradação do AMP-cíclico. Além disso, produz mudanças do influxo de cálcio, pelos canais lentos, ocasionando dilatação arteriolar. Portanto sua ação é melhorar o inotropismo e diminuir a pós-carga. A dose varia de 0.375 a 0,75µg/Kg/min sendo utilizada principalmente naqueles casos em que existe disfunção ventricular associado a hipertensão pulmonar, na ICC onde o nível de sérico catecolamina (noradrenalina) está acima 750 µg/Kg ou em associação com inotrópicos catecolaminícos.

## **Vasodilatadores**

Se a PAS estiver maior que 100 mmHg, nitroglicerina ou nitroprussiato de sódio diminuem a pré e pós-carga, a congestão pulmonar e facilitam o esvaziamento ventricular, diminuindo com isto o consumo miocárdico de O<sub>2</sub>.

O nitroprussiato de sódio é um potente vasodilatador, tem potente e rápida ação com meia-vida curta. Nos casos onde os níveis pressóricos encontram-se dentro da normalidade a utilização do nitroprussiato justifica-se pela diminuição da pós-carga com diminuição dos “shunts” periféricos, melhor perfusão, e diminuição do “stress” de parede. A nitroglicerina tem a vantagem de prover vasodilatação coronariana principalmente em corações isquêmicos.

## **Suporte Circulatório Mecânico**

O suporte circulatório mecânico tem como principais indicações o pós choque cardiogênico.

Tipos de Dispositivos:

**Balão Intra-aórtico-** Baseado no princípio da contrapulsão, o balão intra-aórtico é o dispositivo de assistência circulatória mais usado, sendo de baixo custo, fácil inserção e fácil manuseio. A atuação do balão intra-aórtico, no entanto, depende da existência do ritmo cardíaco regular e de um débito cardíaco moderado.

**Bombas de fluxo contínuo (bomba centrífuga) -** As bombas de fluxo contínuo funcionam impulsionando o sangue unidirecionalmente, sem a necessidade da interposição de válvulas. Essas bombas são implantadas em paralelo com a circulação esquerda ou direita, através de cânulas exteriorizadas através do tórax. A sua utilização é restrita a um período médio de uma semana, em decorrência das limitações do fluxo contínuo e da pouca mobilidade permitida ao paciente.

**Ventrículos artificiais paracorpóreos ou implantáveis-** Os ventrículos artificiais são dispositivos constituídos por uma cânula valvulada, com um diafragma que se move ejetando o sangue para fora da área de bombeamento e o aspirando ao voltar à posição inicial.

Os ventrículos paracorpóreos, de acionamento pneumático, podem ser implantados em paralelo com a circulação esquerda ou direita através de cânulas suturadas nas estruturas cardíacas, e exteriorizadas na região abdominal. Apesar de serem localizados externamente, proporcionam uma mobilidade relativa ao paciente, sendo capazes de manter a circulação por vários meses.

Os ventrículos implantáveis, de acionamento eletromecânico, são utilizados apenas na circulação esquerda, sendo suturados diretamente nas estruturas cardíacas e tendo exteriorizado apenas o cabo de fornecimento de energia. A sua utilização pode ser mantida por períodos superiores a um ano.

**Coração artificial total-** O coração artificial total é implantado em substituição ao coração do próprio paciente. Existem vários tipos de acionamento sendo o mais comum o pneumático.

## Critérios de indicação:

### Classe I

Pacientes em choque cardiogênico refratário ao uso de pelo menos duas drogas inotrópicas pôr via intravenosa, após controle adequado da volemia, sendo confirmada a condição hemodinâmica através da monitorização invasiva.

### Classe IIa

Indicação do balão intra-aórtico em pacientes com sinais de baixo débito cardíaco refratário ao uso de drogas inotrópicas pôr via intravenosa, não havendo confirmação da condição hemodinâmica através da monitorização invasiva.

Indicação de ventrículos artificiais ou de coração artificial em pacientes em choque cardiogênico refratário ao uso de pelo menos duas drogas inotrópicas pôr via intravenosa, sem a prévia utilização do balão intra-aórtico, sendo confirmada a condição hemodinâmica através de monitorização invasiva.

### Classe IIb

Indicação de ventrículos artificiais ou coração artificial em pacientes com sinais de baixo débito cardíaco refratário ao uso de drogas inotrópicas pôr via intravenosa, não havendo confirmação da condição hemodinâmica através da monitorização invasiva.

### Classe III

Pacientes em choque cardiogênico com contraindicações para transplante cardíaco.

As contraindicações específicas para o uso do balão intra-aórtico incluem apenas a insuficiência valvar aórtica e as afecções da aorta torácica. Nas doenças da aorta abdominal e seus ramos pode-se realizar sua inserção pela artéria subclávia ou através da aorta ascendente nas situações em que o tórax está aberto.

Com relação aos dispositivos paracorpóreos ou implantáveis, os seguintes fatores estão relacionados a mau prognóstico e devem ser considerados como contraindicações:

Idade >65 anos;

Episódio de embolia pulmonar no último mês;

Entubação prolongada (período>48h);

Episódio de reanimação cardiopulmonar nas últimas 24hs;

Seqüela neurológica aguda;

Insuficiência renal aguda ou crônica, com creatinina >2,5mg/dl e/ou uréia >100mg/dl;

Disfunção hepática, com bilirrubinas totais. 3mg/dl;

Quadro infeccioso ativo.

## **Critérios de escolha do tipo de assistência**

A escolha do tipo de assistência circulatória a ser instituída e, conseqüentemente, do tipo de dispositivo a ser empregado, deve ser feita de acordo com os critérios de definição de falência ventricular esquerda e direita. (PAS- pressão arterial sistólica; PCP- pressão capilar pulmonar; PVC- pressão venosa central).

Falência ventricular esquerda: - índice cardíaco  $\leq 2,0$  l/min/m<sup>2</sup>;

-PAS < 90 mmHg;

-PCP > 20 mmHg;

Falência ventricular direita: - índice cardíaco  $\leq 2,0$  l/min/m<sup>2</sup>

-PVC > 20 mmHg;

-PCP < 10 mmHg.

## Referências

1. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, van Dongen IM, Hirsch A, Packer EJS, Vis MM, Wykrzykowska JJ, Koch KT, Baan J, de Winter RJ, Piek JJ, Lagrand WK, de Mol BAJM, Tijssen JGP, Henriques JPS. Percutaneous mechanical circulatory support versus intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:278–287.
2. Mahmoud AN, Elgendy IY, Mojadidi MK, Wayangankar SA, Bavry AA, Anderson RD, Jneid H, Pepine CJ. Prevalence, causes, and predictors of 30-day readmissions following hospitalization with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: findings from the 2013–2014 National Readmissions Database. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7:e008235.
3. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 2003; 107:2998–3002.
4. Prondzinsky R, Unverzagt S, Lemm H, Wegener N-A, Schlitt A, Heinroth KM, Dietz S, Buerke U, Kellner P, Loppnow H, Fiedler MG, Thiery J, Werdan K, Buerke M. Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol*. 2012; 101:375–384.
5. de Asua I, Rosenberg A. On the right side of the heart: medical and mechanical support of the failing right ventricle. *J Intensive Care Soc*. 2017; 18:113–120.
6. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, Kern M, Garratt KN, Goldstein JA, Dimas V, Tu T; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Heart Failure Society of America (HFSA), Society of Thoracic Surgeons (STS), American Heart Association (AHA), and American College of Cardiology (ACC). 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care: endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65:7–26.
7. McCallister BD, Christian TF, Gersh BJ, Gibbons RJ. Prognosis of myocardial infarctions involving more than 40% of the left ventricle after acute reperfusion therapy. *Circulation*. 1993; 88:1470–1475.
8. Menon V, White H, LeJemtel T, Webb JG, Sleeper LA, Hochman JS. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36:1071–1076.
9. Lim N, Dubois M-J, De Backer D, Vincent J-L. Do all nonsurvivors of cardiogenic shock die with a low cardiac index? *Chest*. 2003; 124:1885–1891.

10. Van Diepen S, Vavalle JP, Newby LK, Clare R, Pieper KS, Ezekowitz JA, Hochman JS, Mahaffey KW, Armstrong PW, Granger CB. The systemic inflammatory response syndrome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Crit Care Med.* 2013; 41:2080–2087.
11. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–34.
12. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med.* 1976;295:1404-13.
13. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennemersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K., IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2012 Oct 04;367(14):1287-96.
14. Kar B, Adkins LE, Civitello AB, Loyalka P, Palanichamy N, Gemmato CJ, Myers TJ, Gregoric ID, Delgado RM. Clinical experience with the TandemHeart percutaneous ventricular assist device. *Tex Heart Inst J.* 2006;33(2):111-5.
15. Singh P, Lima FV, Parikh P, Zhu C, Lawson W, Mani A, Jeremias A, Yang J, Gruberg L. Impact of prior revascularization on the outcomes of patients presenting with ST-elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018 Dec;19(8):923-928.
16. Garan AR, Malick WA, Habal M, Topkara VK, Fried J, Masoumi A, Hasan AK, Karpaliotis D, Kirtane A, Yuzefpolskaya M, Farr M, Naka Y, Burkhoff D, Colombo PC, Kurlansky P, Takayama H, Takeda K. Predictors of Survival for Patients with Acute Decompensated Heart Failure Requiring Extra-Corporeal Membrane Oxygenation Therapy. *ASAIO J.* 2019 Nov/Dec;65(8):781-787.
17. Gomes RV. Fisiopatologia do choque cardiogênico. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro.* Rio de Janeiro: SOCERJ 2001;15(2).28-32.
18. Kloner RA, Przyklenk K. Stunned and hibernating myocardium. *Annu Rev Med.* 1991;42:1-8.
19. Forrester JS, Diamano G, Chatterjee K, et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. *N Engl J Med.* 1976; 295: 1356-404.
20. Parrillo JE. Approach to the patient with shock. In Goldman: *Cecil Textbook of Medicine*, 21st ed. 2000, WB Saunders Company.



21. Rab T, Ratanapo S, Kern KB, Basir MB, McDaniel M, Meraj P, King SB, O'Neill W. Cardiac Shock Care Centers: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 16;72(16):1972-1980.
22. Maeda K, Takanashi S, Saiki Y. Perioperative use of the intra-aortic balloon pump: where do we stand in 2018? *Curr Opin Cardiol*. 2018 Nov;33(6):613-621.
23. Kalmanovich E, Audurier Y, Akodad M, Mourad M, Battistella P, Agullo A, Gaudard P, Colson P, Rouviere P, Albat B, Ricci JE, Roubille F. Management of advanced heart failure: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018 Nov;16(11):775-794.

## **Nefropatia Diabética**

*Livia Arruda Silva, Otho Melo de Figueiredo, Daniela dos Santos Zica Noronha*

### **Resumo**

O diabetes mellitus é uma doença metabólica crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue, resultantes da produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou da resistência do corpo aos efeitos da insulina. Existem vários tipos de diabetes, sendo os mais comuns o diabetes tipo 1, o diabetes tipo 2 e o diabetes gestacional.

O diabetes tipo 1 é uma condição autoimune na qual o sistema imunológico ataca e destrói as células beta do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. Como resultado, o corpo não consegue produzir insulina suficiente para controlar os níveis de glicose no sangue. Geralmente, é diagnosticado em crianças e jovens adultos.

O diabetes tipo 2 é mais comum e está associado à resistência à insulina e à produção insuficiente de insulina pelo pâncreas. Fatores genéticos, estilo de vida sedentário, obesidade e dieta pouco saudável são alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2. Ele pode ser controlado com dieta, exercícios físicos, medicamentos e, em alguns casos, insulina.

A nefropatia diabética é uma complicação crônica e grave do diabetes mellitus, caracterizada por lesões renais progressivas que podem levar à insuficiência renal e à necessidade de diálise ou transplante renal.

### **Introdução**

A American Diabetes Association (ADA) adotou a expressão doença renal do diabetes (DRD) no lugar de nefropatia diabética, com foco no comprometimento diretamente relacionado com o diabetes melito tipos 1 e 2. A ADA, a National Kidney Foundation (NKF) e a American Society of Nephrology (ASN) concordam também que o termo “nefropatia” deve ser reservado para os pacientes com proteinúria detectável, persistente e associada, geralmente, à hipertensão arterial<sup>1</sup>.

Portanto, a nefropatia diabética é definida como uma síndrome que é caracterizada por lesões glomerulares específicas associadas ao aumento gradual da albumina urinária, presença de hipertensão arterial e diminuição da taxa de filtração glomerular. Esta síndrome tem uma

associação estabelecida com a retinopatia diabética, uma vez que praticamente todos os indivíduos com DM tipo 1 com nefropatia terão também esta complicação associada, embora o mesmo não seja verdade na DM tipo 2<sup>3</sup>.

## **Epidemiologia**

A nefropatia diabética é uma das principais causas de doença renal crônica em todo o mundo, afetando aproximadamente 20-40% dos pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2. A incidência e a progressão da nefropatia diabética estão relacionadas à duração do diabetes, ao controle glicêmico inadequado, à hipertensão arterial e a outros fatores de risco.

No Brasil, segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), a incidência de pacientes novos com DRD em diálise é de 77 por milhão de pacientes<sup>1</sup>.

A prevalência de DRD associada à DRC terminal em grupos de risco, como afro-americanos, hispânicos e asiáticos, é duas a três vezes maior do que em brancos norte-americanos, e até 18 vezes maior em nativos norte-americanos<sup>1</sup>.

## **Etiologia**

A etiologia da nefropatia diabética está intimamente ligada à fisiopatologia do diabetes mellitus e aos efeitos adversos da hiperglicemia crônica nos rins.

**Hiperglicemia Crônica:** A hiperglicemia persistente é o principal fator desencadeante da nefropatia diabética. Níveis elevados de glicose no sangue causam danos aos pequenos vasos sanguíneos (microvasculatura) dos rins ao longo do tempo. Esse dano vascular é um ponto crucial na patogênese da doença.

**Ativação de Vias Patológicas:** A hiperglicemia crônica desencadeia uma série de processos patológicos nos rins, incluindo a ativação da via da hexosamina, que está envolvida na produção de moléculas pró-inflamatórias e fibrosantes. Além disso, o aumento da glicação não enzimática de proteínas pode levar à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que contribuem para a fibrose e disfunção renal.

**Estresse Oxidativo e Inflamação:** A hiperglicemia também induz o estresse oxidativo nos rins, levando à produção excessiva de radicais livres e diminuição dos níveis de antioxidantes endógenos. Isso causa danos celulares e inflamação local, contribuindo para a progressão da nefropatia diabética.

**Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):** A ativação do SRAA desempenha um papel significativo na nefropatia diabética. A angiotensina II, um componente chave desse sistema, promove vasoconstrição, inflamação, fibrose e proliferação celular nos rins, contribuindo para a lesão renal progressiva.

**Fatores Genéticos e Ambientais:** Além dos efeitos diretos da hiperglicemia, fatores genéticos e ambientais podem influenciar a suscetibilidade de um indivíduo ao desenvolvimento da nefropatia diabética. Alguns genes relacionados ao metabolismo da glicose e à função renal podem predispor a pessoa a desenvolver a doença.

**Outros Fatores de Risco:** Além da hiperglicemia, outros fatores de risco, como hipertensão arterial não controlada, dislipidemia (níveis anormais de lipídios no sangue), obesidade e tabagismo, podem contribuir para a progressão da nefropatia diabética e aumentar o risco de complicações renais.

Em resumo, a nefropatia diabética tem uma etiologia multifatorial, sendo a hiperglicemia crônica o principal fator desencadeante dos processos patológicos nos rins. A compreensão desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes na prevenção e tratamento da doença.

### **Fisiopatologia**

A hiperglicemia crônica causa danos à microvasculatura dos rins, levando a uma condição conhecida como microangiopatia diabética. Isso resulta em alterações na permeabilidade vascular, aumento da espessura da membrana basal glomerular e redução da capacidade de filtração dos glomérulos.

Em resposta ao estresse causado pela hiperglicemia, os glomérulos podem sofrer hipertrofia, ou seja, aumento do tamanho das células. Isso inicialmente pode ser um mecanismo compensatório para aumentar a taxa de filtração glomerular, mas eventualmente contribui para a disfunção renal.

Além dos danos glomerulares, a nefropatia diabética também afeta os túbulos renais e o tecido intersticial. A inflamação e a fibrose tubulointersticial contribuem para a perda progressiva da função renal e a formação de cicatrizes nos rins.

A disfunção dos glomérulos pode levar à proteinúria, ou seja, a presença de proteínas na urina. Em estágios avançados, a nefropatia diabética pode evoluir para uma síndrome nefrótica, caracterizada por proteinúria maciça, hipoalbuminemia (baixos níveis de albumina no sangue), edema e dislipidemia.

## Quadro clínico

A nefropatia diabética é clinicamente caracterizada pela tríade de hipertensão arterial, proteinúria e disfunção renal.

O quadro clínico da nefropatia diabética pode variar de acordo com o estágio da doença e a gravidade dos danos renais.

**Proteinúria:** A proteinúria, ou seja, a presença de proteínas na urina, é um dos primeiros sinais da nefropatia diabética. Inicialmente, a proteinúria pode ser leve (microalbuminúria), mas à medida que a doença progride, pode se tornar mais significativa (macroalbuminúria). A proteinúria persistente é um marcador importante da lesão renal e do risco de progressão da doença.

**Hipertensão Arterial:** A hipertensão arterial é comum em pacientes com nefropatia diabética e pode estar presente desde as fases iniciais da doença. A disfunção renal contribui para o aumento da pressão arterial, e a hipertensão, por sua vez, agrava a progressão da lesão renal. O controle da pressão arterial é fundamental no manejo da nefropatia diabética.

**Edema:** O acúmulo de líquido nos tecidos, conhecido como edema, pode ocorrer em pacientes com nefropatia diabética avançada, especialmente na região dos tornozelos e pernas. O edema é resultado da retenção de líquidos devido à disfunção renal e à perda de proteínas pela urina.

**Redução da Função Renal:** À medida que a nefropatia diabética progride, ocorre uma redução progressiva na função renal, medida pela taxa de filtração glomerular (TFG). A diminuição da TFG indica a perda da capacidade dos rins de filtrar e eliminar resíduos do sangue, levando à insuficiência renal progressiva.

**Anemia:** A nefropatia diabética pode causar anemia devido à diminuição da produção de eritropoetina, um hormônio responsável pela produção de glóbulos vermelhos na medula óssea. A anemia pode contribuir para a fadiga e a falta de energia em pacientes com doença renal crônica.

**Distúrbios Eletrolíticos:** A disfunção renal na nefropatia diabética pode levar a distúrbios eletrolíticos, como hipercalemia (aumento dos níveis de potássio no sangue) e hiponatremia (diminuição dos níveis de sódio no sangue). Esses distúrbios podem afetar o equilíbrio eletrolítico do organismo, causando sintomas como fraqueza muscular e arritmias cardíacas.

**Complicações Cardiovasculares:** A nefropatia diabética está associada a um maior risco de doença cardiovascular, incluindo hipertensão, doença arterial coronariana, acidente

vascular cerebral e insuficiência cardíaca. O controle dos fatores de risco cardiovascular é fundamental para reduzir a morbidade e a mortalidade nesses pacientes.

É importante destacar que o quadro clínico da nefropatia diabética pode ser variável e nem todos os pacientes apresentam todos os sintomas mencionados. O diagnóstico precoce, o monitoramento regular da função renal e o tratamento adequado são essenciais para prevenir a progressão da doença e suas complicações associadas.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da nefropatia diabética é estabelecido com base em uma combinação de dados clínicos, exames laboratoriais e de imagem.

Os seguintes exames laboratoriais são utilizados para avaliar a função renal e diagnosticar a nefropatia diabética:

Dosagem de creatinina sérica: avalia a função dos rins e ajuda a calcular a taxa de filtração glomerular (TFG).

Taxa de filtração glomerular (TFG): medida direta ou estimada da capacidade dos rins de filtrar o sangue.

Exame de urina para detecção de proteínas: geralmente medido como relação proteína/creatinina na urina de amostra isolada (urina de 24 horas também pode ser utilizada).

Exame de hemoglobina A1c: avalia o controle glicêmico ao longo do tempo, sendo útil para determinar a relação entre a hiperglicemia crônica e a nefropatia diabética.

A taxa de filtração glomerular pode ser dividida em 6 categorias, são elas: G1 (normal) com TFG  $\geq 90$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>; G2 (diminuição ligeira) com TFG 60-89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; G3a (diminuição ligeira-moderada) com TFG 45-59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; G3b (diminuição moderada) com TFG 30-44 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; G4 (diminuição severa) com TFG 15-29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>; G5 (uremia) com TFG  $< 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

Os pacientes devem ser analisados quanto à presença de proteinúria por meio de exame de um EAS de rotina; se a proteinúria for evidente, o exame para microalbuminúria é desnecessário em razão de o paciente já apresentar macroalbuminúria sugestiva de doença renal diabética. Para os pacientes sem proteinúria no exame de urina, deve-se calcular a relação albumina/creatinina em uma amostra de urina de jato médio colhida pela manhã. Uma relação  $\geq 30$  mg/g ( $\geq 34$  mg/mmol) indica microalbuminúria se presente em pelo menos 2 de 3 amostras em um período de 3 a 6 meses e que não pode ser explicada por infecção ou exercício. Para a

maioria dos pacientes com diabetes e que apresentam proteinúria, o diagnóstico é clínico. A biópsia renal pode confirmar o diagnóstico, mas raramente é necessária.

Com base nos resultados desses exames e na avaliação clínica global do paciente, o médico pode estabelecer o diagnóstico de nefropatia diabética e determinar o estágio da doença (microalbuminúria, macroalbuminúria, insuficiência renal, etc.), o que é fundamental para o planejamento do tratamento e monitoramento adequado do paciente.

### **Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial da nefropatia diabética envolve a distinção entre essa condição e outras causas de doença renal crônica que podem apresentar sintomas semelhantes ou proteinúria.

**Glomerulonefrite:** A glomerulonefrite é uma inflamação dos glomérulos renais, que pode resultar em proteinúria e perda da função renal. É importante distinguir entre a nefropatia diabética e diferentes formas de glomerulonefrite, como a glomerulonefrite por IgA, glomerulonefrite membranoproliferativa, glomerulonefrite pós-infecciosa, entre outras, com base em achados clínicos, laboratoriais e histológicos.

**Nefropatia Hipertensiva:** A hipertensão arterial crônica pode causar lesões nos rins, resultando em proteinúria e disfunção renal. A diferenciação entre nefropatia hipertensiva e nefropatia diabética é essencial, uma vez que o tratamento e o prognóstico podem variar significativamente.

**Nefropatia por Analgésicos (Nefrite Analgésica):** O uso crônico de analgésicos, especialmente aqueles contendo substâncias como o ácido acetilsalicílico (aspirina), paracetamol (acetaminofeno) e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), pode levar à nefropatia por analgésicos. Essa condição pode se manifestar com proteinúria e lesões renais semelhantes às da nefropatia diabética.

**Nefrite Lúpica (Lúpus Eritematoso Sistêmico):** O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que pode afetar os rins, causando uma forma de nefrite conhecida como nefrite lúpica. A nefrite lúpica pode apresentar proteinúria e alterações na função renal, exigindo distinção da nefropatia diabética com base em características clínicas, sorológicas e histológicas.

**Nefropatia por Amiloidose:** A amiloidose é uma condição na qual proteínas anormais (amiloides) se acumulam nos tecidos, incluindo os rins. A nefropatia por amiloidose pode

resultar em proteinúria e disfunção renal, requerendo investigação para diferenciá-la da nefropatia diabética.

**Nefropatia Obstrutiva:** Condições que causam obstrução do trato urinário, como cálculos renais, tumores e estenoses, podem levar a uma forma de lesão renal conhecida como nefropatia obstrutiva. Essa condição deve ser considerada no diagnóstico diferencial da nefropatia diabética, especialmente em pacientes com história de obstrução urinária.

**Outras Condições Renais Crônicas:** Além das condições mencionadas acima, outras causas de doença renal crônica, como doença renal policística, nefrite intersticial, nefropatia por refluxo vesicoureteral, entre outras, também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da nefropatia diabética, dependendo do contexto clínico e dos achados laboratoriais.

## **Tratamento**

Controle glicêmico e controle da hipertensão arterial são o pilar da prevenção primária na doença renal do diabetes. A importância do controle glicêmico na DM tipo 1 foi demonstrada no estudo DCCT e confirmada pelo estudo EDIC, neles, foi estabelecido que uma queda na HbA1c mostrou diminuir o risco de aparecimento de albuminúria moderada bem como de progressão de nefropatia. Quanto aos indivíduos com DM tipo 2, foi demonstrado que o controle glicêmico intensivo reduz o risco de albuminúria moderada – estudos UKPDS, ADVANCE e ACCORD<sup>3</sup>.

A prevenção secundária engloba medidas terapêuticas instituídas após a instalação de disfunção renal e albuminúria. Segundo dados de uma meta-análise com mais de 10 estudos em indivíduos com DM tipo 1 com albuminúria moderada, o uso de IECA diminuiu o risco de progressão para albuminúria grave em 30% e, quando instituído um controle agressivo da TA, pode atingir os 50%<sup>3</sup>.

Na DM tipo 2, o estudo RENAAL comparou o efeito dos ARA II com outros fármacos anti-hipertensores (embora excluindo IECAs), mostrando que estes estavam associados a redução de progressão para DRC estágio 5, com diminuição da proteinúria em mais de 30% e diminuição da hospitalização de quaisquer causas, motivos pelos quais se consideram os ARA II o tratamento de eleição na DM tipo 2 com DRD instituída.

Em indivíduos com DM, a expressão do SGLT2 está aumentada e a sua inibição reduz em cerca de 50% a reabsorção de glicose, o que pode ser explicado por um aumento compensatório dos SGLT1, e que está a motivar o desenvolvimento de fármacos menos seletivos. Além do efeito hipoglicemiante, o SGLT2 também tem efeito anti-hipertensivo.



A espironolactona, desencadeia a redução da proteinúria tanto na DM tipo 1 como na DM tipo 2. Não só o efeito anti-hipertensivo, este fármaco pode exercer um efeito anti-inflamatório, através da redução do MCP-1 e da acumulação de macrófagos.

Em suma, a otimização do controle glicêmico nos indivíduos com DM tipo 2 com DRD deve ser realizada com recurso a fármacos que tenham também evidência de benefícios. A abordagem terapêutica no controle da hipertensão arterial deve relacionar-se com a excreção urinária de albumina. A primeira terapêutica recomendada neste sentido é o IECA para a DM tipo 1 e ARA II ou IECA para DM tipo 2, devendo ser monitorizados os níveis de creatinina e potássio séricos após a instituição destes fármacos. O uso de estatinas deve ser a primeira opção para obter um perfil lipídico controlado.

## Referência

- 1- Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios hidrelétrólíticos. 6.ed: São Paulo: GEN - Grupo Editorial Nacional; 2018.
- 2 -Maciel RO, Vasconcelos MRS, Andrade CR de. Nefropatia Diabética. Incidência e fatores de risco associados [Internet]. 2019 [Citado 22 ago 2022].; DOI 10.34119/bjhrv2n4-142. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/2807>.
- 3-Bouça B., Bogalho AP., Agapito A. Nefropatia Diabética. Nefropatia Diabética [Internet]. 2021 [Citado 22 ago 2022]. Disponível em: [http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2021/07/RPD\\_Junho\\_2021\\_ARTIGO-DE-REVISAO\\_80-89.pdf](http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2021/07/RPD_Junho_2021_ARTIGO-DE-REVISAO_80-89.pdf).

## **Nefrolitíase**

*Letícia Ribeiro Prado, Livia Legati Sarto, Daniela dos Santos Zica Noronha*

### **Resumo**

A nefrolitíase (pedra nos rins) é uma doença comum, que normalmente afeta mais homens adultos que mulheres adultas, embora essa diferença esteja diminuindo. Os pacientes tipicamente apresentam cólica renal aguda, embora alguns pacientes sejam assintomáticos. Os vários fatores de risco incluem desidratação crônica, dieta, obesidade, história familiar positiva, medicamentos específicos e várias anormalidades metabólicas. A tomografia computadorizada sem contraste do abdome/pelve é a modalidade de exame de imagem com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de cálculos. A radiografia simples (RUB) e a ultrassonografia podem ser utilizadas para o diagnóstico em alguns casos, como quando há o desejo de reduzir ou eliminar a exposição à radiação. O tratamento consiste em terapia tanto clínica quanto cirúrgica.

### **Introdução**

A nefrolitíase constitui uma das doenças urológicas mais comuns. Em países industrializados, até 12% dos homens e 7% das mulheres apresentarão litíase do trato urinário ao longo da vida, com taxas de recorrência de até 50%. Cabe ao médico não apenas identificar os quadros agudos de litíase, tratando as obstruções de trato urinário e infecções urinárias eventualmente presentes, mas também a identificação e o tratamento dos pacientes com distúrbios metabólicos associados à nefrolitíase de repetição<sup>1</sup>.

A prevalência da doença calculosa nos Estados Unidos parece estar aumentando em mulheres, talvez como resultado da obesidade epidêmica. Indivíduos com o aumento do índice de massa corporal (IMC) excretam mais sódio, oxalato, ácido úrico e fosfato na urina. Além disso, à medida que o IMC aumenta, o pH da urina diminui, o que pode aumentar o risco de cálculos de ácido úrico. O pico de incidência para o primeiro episódio de cólica renal ocorre precocemente na vida entre os 20 e 35 anos de idade. Nas mulheres, existe um segundo pico aos 55 anos. Aos 70 anos, 11% dos homens e 5,6% das mulheres terão tido um cálculo renal sintomático. A taxa de recorrência é de 40 a 50% após cinco anos, 50 a 60% em 10 anos, e 75% em 20 anos. A nefrolitíase é uma causa importante de morbidade por dor (cólica renal) e de lesão do parênquima renal por obstrução do trato urinário e infecção<sup>1</sup>.

A nefrolitíase deve ser diferenciada de nefrocalcinose. Enquanto a primeira é caracterizada pela presença de cálculos no trato urinário, poupando o parênquima renal, a última caracteriza-se pela calcificação deste. Em algumas situações, litíase e nefrocalcinose podem coexistir, o que ocorre mais comumente na hiperoxalose primária, no hiperparatireoidismo primário e na acidose tubular renal (ATR) distal.

## **Epidemiologia**

A nefrolitíase é uma das doenças mais comuns e não poupa regiões geográficas, raças ou grupos culturais. Apesar de sua ubiquidade, sua incidência varia fortemente entre diferentes regiões do mundo, a depender de fatores genéticos e ambientais. Na América do Norte e na Europa, por exemplo, a incidência anual de nefrolitíase é estimada em 0,5%. Ainda dentro do mesmo país, variações geográficas significativas repercutem na incidência de nefrolitíase e na composição dos cálculos. Nos Estados Unidos, há uma área de prevalência elevada de nefrolitíase, também conhecida como “stone belt”, compreendendo a região sudoeste do país. Especula-se que os índices elevados de nefrolitíase devam-se principalmente a fatores ambientais, como clima quente, o que favorece maior perda de fluidos e maior chance de exposição à luz solar, com maior síntese de vitamina D. Nos Estados Unidos, a prevalência de nefrolitíase na população aumentou de 3,2% para 5,2% da década de 1970 para a de 1990 e vários autores relacionam este aumento com mudanças na dieta e no estilo de vida. Obesidade e síndrome metabólica podem ter contribuído para este aumento, principalmente no subgrupo feminino, no qual a prevalência em nefrolitíase mais tem aumentado<sup>2</sup>.

Há predomínio de nefrolitíase entre os homens, conforme demonstram estudos epidemiológicos de larga escala. Entretanto, estudos recentes mostram que a prevalência no sexo masculino diminui com a idade: a partir da sexta década de vida, há uma queda na incidência de nefrolitíase entre os homens e, paralelamente, ocorre um aumento entre as mulheres, com tendência à equivalência entre gêneros a partir desta faixa etária. Além disso, foi observado que a proporção de casos de nefrolitíase entre os sexos masculino/feminino têm diminuído ao longo do tempo. Especula-se que o aparente aumento na prevalência de nefrolitíase entre as mulheres deva-se às mudanças no estilo de vida, com maior sedentarismo e aumento da prevalência de obesidade e síndrome metabólica<sup>2</sup>.

A análise do índice de massa corpórea (IMC) em pacientes com nefrolitíase corrobora os resultados citados. O risco de nefrolitíase em indivíduos com  $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, comparado àqueles com IMC entre 21 a 23 kg/m<sup>2</sup>, é 30% maior entre os homens, mas quase duas vezes

maior entre as mulheres. Alterações dinâmicas no peso corpóreo também aumentam risco: o ganho de aproximadamente 15 kg, a contar do início da vida adulta, aumenta o risco de nefrolitíase nos homens em 40% e nas mulheres em 80%. O mecanismo proposto para explicar o número crescente de casos entre obesos e naqueles com síndrome metabólica é desconhecido. Entretanto, alguns autores propõem que o fenômeno tem ocorrido às custas do aumento do número de cálculos compostos por ácido úrico neste subgrupo<sup>2</sup>.

Quanto ao padrão da recorrência das crises de cólica ureteral, o intervalo é variável, com aproximadamente 10% ocorrendo dentro de um ano, 35% em cinco anos e 50% em 10 anos; em outras palavras, uma vez recorrente, o risco subsequente de recidiva é maior e o intervalo entre as crises tende a ser menor. Os fatores de risco associados à recorrência são: idade precoce no diagnóstico de nefrolitíase; história familiar de nefrolitíase; nefrolitíase associada com infecção do trato urinário; nefrolitíase secundária, como nos casos de hiperparatireoidismo, cistinúria<sup>2</sup>.

Diferentes etnias também apresentam riscos distintos de desenvolver nefrolitíase. Mulheres afro-americanas, quando comparadas a mulheres brancas, têm risco menor, fato possivelmente relacionado à menor excreção de cálcio urinário neste grupo e à menor prevalência de osteoporose<sup>2</sup>.

## **Etiologia**

Os cálculos urinários pertencem ao grupo dos biominerais. Diferentes substâncias orgânicas e inorgânicas com estrutura cristalina ou amorfa são os principais constituintes dos cálculos. Apenas cerca de um terço dos cálculos tem composição monomineral. Podem ocorrer praticamente em qualquer parte do trato urinário. De maneira geral, 97% dos cálculos localizam-se no parênquima renal, nas papilas, nos cálices, na pelve renal ou no ureter. Apenas 3% dos cálculos urinários localizam-se na bexiga e na uretra<sup>2</sup>.

A estrutura morfológica dos cálculos pode ser homogênea ou heterogênea. Mais frequentemente é heterogênea e organiza-se em camadas de composição cristalina variada. Com menos frequência, representa uma mistura homogênea de cristais em diferentes fases<sup>2</sup>.

Tabela 1 - Prevalência dos compostos dos cálculos em pacientes com nefrolitíase

Constituinte	Maior constituinte em % de casos	O único mineral em % de casos
Oxalato de cálcio	70,4	20,8
Ácido úrico	11,0	8,0
Estruvita	6,0	2,1
Carbonato de apatita e whitlockita	4,8	1,1
Brushita	1,0	1,0
Cistina	0,4	0,4
Urato de amônio	0,5	0,1
Proteína	0,8	0,1
Sem constituinte predominante	5,1	-

Fonte: Manual de medicina de Harrison, 20th Edition.

### Fisiopatologia

A formação dos cálculos inicia-se com a supersaturação urinária contendo componentes insolúveis. Isso ocorre devido ao baixo volume de urina, excreção excessiva ou insuficiente de certos compostos ou fatores adversos que diminuem a solubilidade, como a redução do pH urinário<sup>3</sup>.

A maioria dos cálculos é formada de oxalato de cálcio, associando-se, geralmente à hipercalcúria e/ou hiperossalúria. A hipercalcúria ocorre em casos de dieta muito rica em sódio, uso de diuréticos de alça, acidose tubular renal distal, sarcoidose, síndrome de Cushing, excesso de aldosterona ou distúrbios associados a hipercalcemia. Já a hiperossalúria é observada em síndromes de má absorção intestinal, com secreção intestinal reduzida de oxalato ou ligação de cálcio intestinal pelos ácidos graxos existentes no lúmen intestinal, com absorção aumentada de oxalato livre e hiperossalúria<sup>3</sup>.

Além dessas causas, os cálculos de oxalato de cálcio podem se formar devido à deficiência de citrato urinário (inibidor da formação de cálculos – o citrato é excretado insuficientemente na acidose metabólica) e hiperuricosúria<sup>3</sup>.

Cálculos de fosfato de cálcio aparecem menos frequentemente e acontecem em contexto de pH urinário anormalmente alto, entre 7 e 8, geralmente associada à acidose tubular renal distal<sup>3</sup>.

Os cálculos de estruvita desenvolvem-se no sistema coletor quando há infecção por microrganismos produtores de urease (Proteus, Klebsiella, Serratia, Pseudomonas, Ureaplasma e Citrobacter). Isso resulta na formação de íons amônio e pH urinário alcalino, facilitando a combinação de fosfato com amônia, magnésio e cálcio, que se precipitam e formam o cálculo. Esse tipo de cálculo é o mais comum na formação dos cálculos coraliformes, que são extensos,

se ramificam e se moldam aos contornos do sistema coletor. Os principais fatores de risco para formação de cálculos de estruvita são ITU prévia, nefrolitíase prévia, cateteres urinários e bexiga neurogênica<sup>3</sup>.

Cálculos de ácido úrico formam-se quando a urina está com excesso de ácido úrico, apresentando pH urinário ácido (entre 5 e 5,4). Geralmente os pacientes apresentam-se com síndrome metabólica e resistência à insulina, e com gota de aparência clínica<sup>3</sup>.

Cálculos de cistina são decorrentes de um defeito hereditário raro no transporte renal e intestinal de aminoácidos dibásicos, a excreção excessiva de cistina. A cistina é um composto insolúvel que leva à litíase renal, esses cálculos se formam mais frequentemente em urina de pH ácido<sup>3</sup>.

### **Quadro clínico**

A cólica ureteral é a apresentação mais característica da nefrolitíase, e tem como sintomas dor e hematúria. De maneira esquemática, as principais manifestações da nefrolitíase são descritas a seguir.

### **Dor**

A apresentação clássica é a cólica ureteral. Caracteriza-se pelo início abrupto, com períodos de intensificação, localiza-se em geral no flanco e só melhora após a expulsão do cálculo. Tipicamente, o paciente encontra-se inquieto, sem encontrar posição que alivie a dor. A dor pode migrar da região anterior do abdome para a região inferior, com irradiação para virilha, testículo ou grandes lábios, especialmente quando o cálculo passa pela junção ureterovesical. Pode ser acompanhada de hematúria, náusea e vômito. Nem todos os cálculos eliminados resultarão em cólica ureteral e nem toda cólica ureteral tem o cálculo como causa. Necrose papilar aguda ou sangramento no trato ureteral com eliminação de coágulos também podem resultar em cólica ureteral. A eliminação espontânea dos cálculos ocorre principalmente naqueles com 5 mm ou menos. Cálculos maiores frequentemente necessitarão de intervenção urológica<sup>2</sup>.

## **Hematúria**

A nefrolitíase é causa comum de hematúria, tanto micro como macroscópica. Hematúria macroscópica ocorre mais frequentemente em cálculos grandes, sobretudo quando há infecção do trato urinário associada. Nem sempre o episódio de hematúria ocorre em paralelo com o de cólica ureteral – a hematúria pode ser assintomática e microscópica. Nestes casos, vários são os possíveis diagnósticos diferenciais: nefrolitíase; infecção: cistite, pielonefrite, uretrite, prostatite, tuberculose e esquistossomose do trato urinário; câncer: carcinoma de células renais, carcinoma de células transicionais, carcinoma prostático, tumor de Wilms; traumatismo do trato urinário; doença glomerular; doença renal policística; necrose papilar; coagulopatia; outras causas: malformação arteriovenosa, cistite química, hematúria factícia<sup>2</sup>.

## **Diagnóstico**

A avaliação dos pacientes com nefrolitíase começa com o diagnóstico sugerido pelas manifestações clínicas já citadas. Além do exame clínico, a avaliação do paciente com sinais e sintomas de cálculo em trato urinário complementa-se com exames laboratoriais e de imagem.

A avaliação laboratorial inicial durante a crise de cólica ureteral poderá revelar complicações do cálculo, como infecção do trato urinário ou mesmo perda de função renal. A hematúria micro ou macroscópica é achado relativamente comum e sugere o diagnóstico frente ao sintoma de cólica em flanco<sup>2</sup>.

Exames de imagem são imperativos em pacientes com suspeita de cólica ureteral e febre, naqueles com rim único ou quando há dúvida quanto ao diagnóstico de nefrolitíase. Na avaliação da cólica ureteral, a TC helicoidal sem contraste suplantou o uso da urografia excretora, outrora padrão-ouro, e vem sendo cada vez mais utilizada no quadro agudo, em comparação ao exame de ultrassonografia. Em casos selecionados, informações adicionais podem ser obtidas com a utilização de contraste. Uma grande vantagem da TC é a possibilidade de detectar cálculos de ácido úrico ou xantina, adioluscentes na radiografia simples de abdome. Outra vantagem da TC é oferecer diagnósticos alternativos nos quadros de dor abdominal<sup>2</sup>.

Uma vez diagnosticado e resolvido o quadro agudo, segue-se a avaliação ambulatorial. Os principais objetivos desta etapa são: estratificação do paciente quanto à necessidade de estudo metabólico; instituição de tratamento profilático, que pode envolver mudanças de hábitos, alterações na dieta e uso de drogas; programação de tratamento cirúrgico, quando indicado<sup>2</sup>.



A anamnese visa a identificar fatores de risco e pistas para doenças metabólicas. Fatores ambientais, como profissões com exposição excessiva ao calor e sedentarismo, devem ser pesquisados. A avaliação ambulatorial do paciente com nefrolitíase também visa avaliar os pacientes em relação ao risco de recorrência da doença. Pacientes com episódio único e sem fatores de risco podem ser submetidos à avaliação laboratorial simplificada. Pacientes com episódios recorrentes ou aqueles com episódio único, mas com fatores de risco (crianças, doenças sistêmicas e medicações associadas à nefrolitíase), beneficiam-se de avaliação laboratorial completa. Os principais fatores de risco são: idade de início precoce, por exemplo crianças, pelo risco de cistinúria e hiperoxalúria primária; história familiar de nefrolitíase; nefrolitíase em rim único; doenças associadas à nefrolitíase: hiperparatireoidismo, ATR distal, cistinúria, hiperoxalúria primária, bypass jejunoileal, condições associadas com má absorção intestinal, sarcoidose, gota, doença de Cushing; medicações associadas à nefrolitíase: suplementos de cálcio, suplementos de vitamina D, acetazolamida; vitamina C (em megadoses, frequentemente superiores a 4 g/dia), sulfonamidas, triantereno, indinavir, atazanavir; alterações anatômicas associadas à nefrolitíase: ectasia tubular (rim espongiomedular), obstrução da junção ureteropélvica, divertículo calicinal, cisto calicinal, estenose ureteral, refluxo vesicoureteral, rim em ferradura, ureterocele<sup>2</sup>.

Além de tais fatores, deve-se também pesquisar detalhes sobre os episódios de nefrolitíase: número e frequência dos cálculos formados; idade de início da doença; tamanho dos cálculos eliminados ou ainda presentes; rim envolvido (ou detectar se o envolvimento é bilateral); composição do cálculo, se conhecida; histórico das intervenções urológicas; associação com infecção do trato urinário<sup>2</sup>.

A história familiar é muito importante, sobretudo em pacientes jovens, pois determinados tipos de cálculo têm base genética, como a cistinúria e a hiperoxalúria primária<sup>2</sup>.

A avaliação da ingestão hídrica e o inquérito alimentar podem revelar importantes fatores de risco, como baixa ingestão hídrica e ingestão de alimentos ricos em sódio, purinas e oxalato. Muitos pacientes com nefrolitíase são erroneamente instruídos a diminuir a ingestão de cálcio. Dieta pobre em cálcio associa-se a maior absorção intestinal de oxalato, hiperoxalúria e aumento no risco de cálculos de oxalato de cálcio<sup>2</sup>.

O exame físico não revela alterações na maioria dos pacientes, mas deve ser rotineiramente realizado, pois pode detectar sinais de doenças sistêmicas associadas à nefrolitíase<sup>2</sup>.

Os pacientes com baixo risco de recorrência não necessitam de avaliação metabólica extensa. A avaliação mínima baseia-se na realização de urina I, ureia, creatinina, cálcio e ácido

úrico. Outros exames podem ser necessários, como hemograma, urocultura e mesmo avaliação metabólica completa, a depender dos achados do exame físico e dos achados laboratoriais iniciais. Para os pacientes que não preenchem critério para baixo risco, preconiza-se avaliação metabólica completa. De preferência, duas coletas de urina em momentos distintos deverão ser realizadas. A coleta de urina deverá ser adiada por pelo menos quatro semanas após quadro de cólica ureteral ou após procedimento urológico, e nunca deverá ser realizada na vigência de infecção do trato urinário<sup>2</sup>.

Dos exames acima, a urina I é fundamental. A avaliação do pH urinário pode sugerir cálculos de estruvita, quando superior a 7,0, e cálculos de ácido úrico, quando inferior a 5,5. A densidade urinária pode confirmar indiretamente a adesão do paciente quanto à ingestão hídrica necessária para diurese acima de 2 L/dia, principalmente se inferior a 1.010. Leucocitúria sugere a presença de infecção do trato urinário, que deve ser descartada com a realização de urocultura. Cálculos de estruvita devem ser lembrados no contexto de infecção do trato urinário de repetição, nos pacientes que usam sonda vesical e na presença de cálculos coraliformes. A hematúria é achado frequente durante o episódio de cólica ureteral e pode persistir por alguns dias após o tratamento. A presença de cristais na urina pode ser útil no diagnóstico e no seguimento dos pacientes. O achado de cristalúria nem sempre indica a presença de cálculos. Entretanto, em pacientes que já apresentaram cálculos de oxalato de cálcio, a presença de cristais prediz recorrência. Além disso, existem situações em que a caracterização do cristal define a doença, como na cistinúria, com cristais hexagonais patognomônicos. Sempre que possível, deve-se analisar o cálculo. Basicamente, existem meios bioquímicos e físicos para isso. Os meios bioquímicos são mais disponíveis, mas sujeitos a falhas no diagnóstico. Os meios físicos são os de preferência e resumem-se à espectroscopia infravermelha e à cristalografia por difração de raios X. A análise do cálculo, além de identificar as etiologias mais comuns de nefrolitíase, é muito útil no diagnóstico de cálculos causados por drogas (indinavir, sulfonamidas) e no diagnóstico dos raros cálculos de 2,8-di-hidronadenina e xantina<sup>2</sup>.

A análise da urina de 24 horas também auxilia o médico na condução do caso. Volume urinário inferior a 2 L aumenta o risco de recorrência. Na suspeita de volume urinário subquantificado (perda de urina na coleta), utiliza-se a dosagem de creatinina excretada na urina de 24 horas. Por exemplo, para um jovem do sexo masculino com função renal normal e peso igual a 60 kg, estima-se que a massa de creatinina na urina de 24 horas seja equivalente a cerca de 20 mg/kg, ou cerca de 1,2 g em 24 horas. Caso a amostra do mesmo paciente contenha apenas 0,5 g, provavelmente houve perda de urina na coleta e uma nova amostra deverá ser

solicitada. Considera-se hipercalcúria quando a dosagem do cálcio urinário for superior a 4 mg/kg (independentemente de sexo e idade)<sup>2</sup>.

Nos exames de sangue, a gasometria venosa normal exclui as formas completas de acidose tubular renal (ATR) distal. As formas incompletas da doença cursam sem acidose sistêmica, mas podem ser detectadas após teste de sobrecarga ácida com cloreto de amônio. Em síntese, a capacidade de acidificar urina até pH igual ou inferior a 5,4 exclui o diagnóstico. As formas completas de ATR distal usualmente apresentam-se com nefrocalcinose e/ou nefrolitíase, acidose sistêmica com ânion gap normal, ânion gap urinário elevado, hipocalcemia, hipocitratúria e hipercalcúria. O tratamento de ambas as formas se baseia no uso de citrato de potássio<sup>2</sup>.

A presença de hipercalcemia deve ser investigada com a dosagem do paratormônio (PTH) para exclusão de hiperparatireoidismo primário. Quando o PTH for normal, deve-se pesquisar outras causas de hipercalcemia, como mieloma múltiplo, entre outros<sup>2</sup>.

A avaliação da função renal é essencial. Muitos pacientes já na primeira consulta apresentam doença renal crônica, cujas complicações, como a anemia, devem ser tratadas<sup>2</sup>.

### **Diagnóstico diferencial**

#### **Infecção do Trato Urinário (ITU)**

Ao favorecer obstrução e a estase no trato urinário, a nefrolitíase representa causa importante de infecção do trato urinário no adulto. Entretanto, nem sempre a infecção do trato urinário é consequência da nefrolitíase. No caso dos cálculos coraliformes, presentes em cerca de 10% dos pacientes com nefrolitíase, repetidas infecções favorecem o crescimento do cálculo. Neste caso, a infecção do trato urinário apresenta-se como causa (e não como consequência) de nefrolitíase (ver item Tratamento dos Pacientes com Cálculos de Estruvita<sup>2</sup>).

#### **Anormalidades Urinárias Assintomáticas**

Mesmo grandes cálculos podem ser assintomáticos e sua detecção pode ser incidental, por exemplo, durante exame radiológico dirigido a outro órgão. De maneira similar, obstrução urinária causada por cálculo também pode ser assintomática, e muitas vezes só é detectada quando há grave repercussão na função renal<sup>2</sup>.

## **Insuficiência Renal Aguda (IRA)**

Obstruções unilaterais costumam não resultar em insuficiência renal aguda (IRA). Entretanto, determinadas situações como rim único (inclusive rim transplantado), doença renal crônica prévia, concomitância de outros fatores agravantes, como pielonefrite aguda e síndrome séptica, são fatores de risco para desenvolvimento de insuficiência renal aguda nas obstruções unilaterais. Em casos de anúria, a etiologia obstrutiva deve sempre ser descartada por exame de imagem. Em nefrolitíase, a anúria pode se associar a obstruções baixas (uretrais, por exemplo), a obstruções bilaterais (incomuns) ou mesmo a obstruções unilaterais, quando o rim não obstruído já apresenta doença parenquimatosa. Outra causa de anúria em obstrução ureteral unilateral denomina-se “anúria reflexa”, cuja fisiopatologia relaciona-se ao espasmo reflexo do ureter contralateral durante a passagem traumática do cálculo no lado afetado. Caso o fator obstrutivo permaneça, haverá dano tubular e necrose tubular aguda. Vale lembrar que, após o alívio de uma obstrução bilateral, pode ocorrer o fenômeno de diurese pós-obstrutiva, cuja principal manifestação é a perda de água e eletrólitos, principalmente sódio e potássio<sup>2</sup>.

## **Doença Renal Crônica**

A hidronefrose, a atrofia do parênquima renal e o desenvolvimento de doença renal crônica são complicações graves e cada vez mais diagnosticadas. Estima-se que cerca de 5 a 13% dos pacientes com doença renal crônica (DRC) em terapia renal substitutiva (TRS) tenham a nefropatia obstrutiva secundária à nefrolitíase como doença de base. Dentre os tipos de cálculo, o de estruvita destaca-se como causa frequente de doença renal crônica. Doenças mais raras, como o hiperparatireoidismo primário, a cistinúria e a hiperoxalúria primária, também podem evoluir com doença renal crônica e necessidade de terapia renal substitutiva<sup>2</sup>.

## **Tratamento**

### **Forma Aguda**

#### **Cólica ureteral**

O alívio da dor é usualmente o passo terapêutico mais importante nos pacientes com episódio agudo de cólica ureteral. A Sociedade Europeia de Urologia, em recomendações

recentemente publicadas, considera os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) como primeira opção no alívio da dor nos pacientes sem doença renal crônica. Antiespasmódicos, como a escopolamina, também podem ser associados. Nos casos mais graves e/ou naqueles em que o uso de AINE poderia resultar em piora da função renal, opioides podem ser utilizados. Nos casos refratários, a intervenção cirúrgica pode ser necessária. Além das medidas farmacológicas, cuidados como hidratação e repouso também devem ser orientados<sup>4</sup>.

De maneira geral, a maioria dos pacientes com nefrolitíase pode ser tratada de maneira conservadora. Na ausência de infecção, obstrução ou cólica ureteral grave, a terapia conservadora poderá ser utilizada, pois a maioria dos cálculos é espontaneamente eliminada, sobretudo quando menores que 5 mm e/ou quando se localiza em ureter distal.

Terapias minimamente invasivas para o quadro agudo, como litotripsia extracorpórea (LECO), ureteroscopia ou nefrolitotomia percutânea (NLP) são muito eficazes, mas elevam o custo do tratamento. Consequentemente, o uso de terapia expulsiva farmacológica (TEF) tem sido cada vez mais empregado. Considerando os estudos clínicos e as meta-análises recentes, pacientes com cálculos ureterais distais de até 1 cm e que preenchem critério para tratamento conservador (baixo risco de complicações) podem se beneficiar da TEF. Bloqueadores do receptor adrenérgico alfa-1, como a tansulosina, na dose de 0,4 mg/dia, ou bloqueadores do canal de cálcio, como a nifedipina de liberação lenta, na dose de 30 mg/dia, podem ser usados. Tais drogas têm em comum a capacidade de relaxar a musculatura ureteral lisa. O tempo médio de uso sugerido varia de 10 a 28 dias e alguns autores recomendam a associação de antibioticoterapia profilática e, quando não contraindicados, corticoides (prednisona em doses de 20 a 30 mg/dia ou equivalentes, como o deflazacorte). De maneira resumida, os índices de expulsão podem chegar a 80% nos casos tratados contra 40 a 67% nos grupos controle. Os melhores resultados foram obtidos em pacientes que fizeram uso de tansulosina quando comparados à nifedipina, e pequeno benefício foi constatado com a adição da corticoterapia. A monitoração dos casos em TEF é importante, em vista principalmente do risco de desenvolvimento de sepse urinária.

## **Ambulatorial**

### Investigação do paciente ambulatorial com cálculo renal

1. História familiar e do aporte de líquidos;
2. História clínica e exame físico com ênfase às doenças sistêmicas;
3. Tomografia Computadorizada helicoidal sem contraste, com cortes de 5mm;

4. Exame de urina de rotina; presença de cristais, hematúria, medição do pH urinário;
5. Bioquímica sérica: Ureia, creatinina, ácido úrico, cálcio, fosfato, cloreto, bicarbonato, paratormônio (PTH);
6. Coletas de urina de 24h (pelo menos 1 dia durante a semana, 1 dia no fim de semana): creatinina (Cr), Na, K, ureia, ácido úrico, fosfato, oxalato, citrato, pH<sup>27</sup>.

### **Recomendações Dietéticas**

Uma das mais importantes recomendações dietéticas para o paciente com nefrolitíase refere-se à ingestão diária de água. A recomendação geral é de ingestão diária de líquidos suficiente para manter débito urinário de pelo menos 2 L/dia, de preferência com água ou sucos de fruta ricos em citrato e em potássio, como o de laranja. Embora o suco de uva também seja rico em potássio, detectou-se maior prevalência de nefrolitíase naqueles com ingestão aumentada de suco de uva. Aparentemente, seu teor de potássio elevado é contrabalanceado pelo aumento da supersaturação de oxalato de cálcio, em virtude do conteúdo elevado de oxalato.

O efeito da ingestão de sal em pacientes com nefrolitíase é bem definido, com múltiplas repercussões na composição da urina. A excreção de cálcio é aumentada pela diminuição da reabsorção tubular e, a longo prazo, a ingestão excessiva de sal associa-se à perda de massa óssea nos pacientes com hipercalcúria. O citrato urinário é reduzido pela perda de bicarbonato. Eleva-se também o risco de formação de cálculos de urato de sódio. Pelo exposto, recomenda-se que a ingestão diária de sódio não exceda 3 g/dia (a exceção ocorre nos pacientes com cistinúria, que se beneficiam de tratamento mais agressivo e cuja ingestão não deve exceder 2 g/dia).

Dieta com teor proteico elevado, principalmente de origem animal, contribui para o agravamento da hiperuricosúria, hiperoxalúria, hipocitratúria e hipercalcúria. A restrição proteica moderada atenua tais alterações. Considerando-se especificamente a ingestão de urato, presente em alimentos como fígado e sardinha, recomenda-se não exceder o valor de 500 mg/dia, particularmente nos portadores de cálculos de ácido úrico ou naqueles com hiperuricosúria com cálculos de oxalato de cálcio.

No passado, a restrição de cálcio tornou-se recomendação muito popular, baseada inicialmente na incidência elevada de hipercalcúria. Entretanto, vários estudos epidemiológicos detectaram aumento da prevalência de nefrolitíase naqueles com restrição de

cálcio, em virtude do aumento da absorção de oxalato no trato gastrointestinal. Consequentemente, restrição de cálcio deverá ser evitada em pacientes com hipercalcúria. A ingestão mínima desejada de cálcio é de 800 mg/dia e a recomendação geral é de mantê-la em torno de 1 g/dia. A suplementação com cálcio pode ser indicada em casos específicos de hiperoxalúria entérica, nos quais o cálcio deverá ser ingerido durante as refeições para diminuir a absorção do oxalato.

A ingestão excessiva de alimentos ricos em oxalato deverá ser limitada, particularmente em pacientes com hiperoxalúria. A capacidade destes alimentos em aumentar a excreção de oxalato depende não somente do seu conteúdo de oxalato, mas também de sua biodisponibilidade, solubilidade e indiretamente da ingestão de cálcio. Em suma, oxalato e cálcio devem ser, de preferência, balanceados nas refeições. Apesar da vitamina C ser precursora de oxalato, seu papel como fator de risco para nefrolitíase é controverso. Para pacientes com cálculos de oxalato, recomenda-se evitar o consumo de vitamina C em quantidade superior a 1 g/dia.

Tabela 2 - Tratamentos específicos da nefrolitíase

Tipo de cálculo	Modificações na dieta	Outras
Oxalato de cálcio	Aumento do aporte de líquidos Ingestão moderada de sódio Ingestão moderada de Oxalato Ingestão moderada de proteína Ingestão moderada de gordura	Suplementação de Citrato (Sais de cálcio ou de potássio > sódio) Colestiramina ou outro tratamento para má absorção de gordura Tiazídicos na presença de hipercalcúria Alopurinol na presença de hiperuricosúria
Fosfato de cálcio	Aumento do aporte de líquidos Ingestão moderada de sódio	Tiazídicos na presença de hipercalcúria Tratamento do hiperparatireoidismo, quando presente Álcali para acidose tubular renal distal
Estruvita	Aumento do aporte de líquidos; o mesmo que para os cálculos de oxalato de cálcio, se houver evidências de um nidus de oxalato de cálcio para estruvita	Metenamina e vitamina C, ou antibioticoterapia supressora diária (p. ex, sulfametoxazol-trimetoprima)
Ácido úrico	Aumento do aporte de líquidos Ingestão moderada de proteínas	Alopurinol Terapia com álcali (citrato de K <sup>+</sup> ) para elevar o pH da urina para 6,0 a 6,5
Cistina	Aumento do aporte de líquidos	Terapia com álcali Penicilamina

Fonte: Manual de medicina de Harrison, 20th Edition.

## Farmacológico

Ao considerar instituição de tratamento farmacológico, a adesão do paciente à dieta e à ingestão hídrica deverá ser revisada, uma vez que o sucesso do tratamento dependerá de ambos. O agente farmacológico ideal deverá interromper ou diminuir a formação de cálculos, deverá ser livre de efeitos colaterais e ser fácil de administrar. Os agentes farmacológicos mais comumente utilizados são os diuréticos tiazídicos, o citrato de potássio e o alopurinol. A escolha das drogas depende basicamente do distúrbio metabólico subjacente.

### **Cirúrgico**

As principais indicações de tratamento cirúrgico na nefrolitíase são: dor intratável; dilatação de via excretora; infecção urinária e hematúria espoliante.

A seleção do método intervencionista é determinada basicamente por fatores que dependem: das características do cálculo (tamanho, localização, número e composição); da anatomia renal (presença de obstrução, variações anatômicas) e do paciente (presença de infecção do trato urinário, obesidade, deformidades anatômicas, idade, comorbidades, função renal).

### **Litotripsia Extracorpórea (LECO)**

A litotripsia extracorpórea (LECO), por ser método não invasivo e com baixa incidência de complicações, tem atualmente grande aplicação no tratamento da nefrolitíase.

Os princípios físicos do tratamento baseiam-se no uso de fonte de alta energia e de baixa frequência concentradas no cálculo. A técnica visa à implosão do cálculo com a menor lesão possível ao propagar-se pelos tecidos perirrenais. Os mecanismos de fragmentação dos cálculos baseiam-se na compressão (por pressão positiva), na desaceleração (a partir da diferença de densidade) e na cavitação (com o colapso interno).

O método é indicado no tratamento dos cálculos piélicos de cálice superior e médio com menos de 2 cm e nos cálculos de cálice inferior e ureter superior com menos de 1 cm. O baixo índice de complicações, o baixo custo relativo, a possibilidade de aplicação rápida e ambulatorial, além do caráter não invasivo tornaram possível a popularização da litotripsia extracorpórea. Considerando as características inerentes ao paciente, os melhores resultados ocorreram naqueles com peso inferior a 100 kg e com distância entre a superfície cutânea e cálculo inferior a 10 cm. Em relação às características do cálculo, melhores resultados ocorrem em cálculos menores que 1 cm e localizados em cálice superior. No caso de cálculos ureterais,



a probabilidade de sucesso é maior nos cálculos menores que 1 cm e localizados em ureter distal. Considerando também a densidade do cálculo em UH (unidades Housefield), aqueles com densidade inferior a 1.000 UH têm maior probabilidade de fragmentação com a litotripsia extracorpórea do que aqueles com mais de 1.000 UH.

Como desvantagens do método, citam-se a dificuldade na fragmentação dos cálculos em pacientes obesos, a eliminação frequentemente dolorosa destes, a necessidade de procedimentos auxiliares quando a eliminação do cálculo é incompleta, a necessidade de reaplicações e a dificuldade de fragmentação em doenças específicas (como nos cálculos de cistina).

As complicações relatadas podem ser agudas ou crônicas. Dentre as agudas, citam-se a cólica ureteral (cerca de 10% dos casos), a formação de hematomas perirrenais (que são sintomáticos em menos de 1% dos casos) e a síndrome séptica secundária à infecção do trato urinário (que pode ocorrer em 1 a 4% dos casos). Dentre as complicações tardias, cita-se o surgimento de hipertensão, que é levemente mais prevalente naqueles submetidos à litotripsia extracorpórea quando comparados à população geral – 8% versus 6%. Outro estudo, realizado na Mayo Clinic, com análise retrospectiva de 19 anos, detectou um aumento da prevalência de diabetes melito entre os pacientes submetidos à litotripsia extracorpórea quando comparados à população geral. Ocorrência de diabetes entre estes pacientes esteve relacionada a elevado número de sessões de litotripsia extracorpórea, tal como em sessões que utilizaram níveis mais elevados de energia. Outra complicação relatada refere-se à perda transitória de função renal, mais frequente em idosos e crianças.

### **Cirurgia Percutânea**

A cirurgia percutânea (ou nefrolitotripsia percutânea – NPL) encontra-se dentre os procedimentos denominados “minimamente invasivos” e assemelha-se à cirurgia videolaparoscópica moderna. Por meio de uma punção transcutânea e introdução de equipamento óptico dentro da via excretora, ocorre a extração de cálculos renais e mesmo ureterais.

A nefrolitotripsia percutânea é o método de escolha para o tratamento de cálculos renais maiores que 2 cm e para cálculos coraliformes. Pode ser usada também quando não houver sucesso com a litotripsia extracorpórea. Tem como vantagens: não depender das características do cálculo, permitir recuperação rápida no pós-operatório, permitir abordagem em pacientes obesos que não obtiveram resposta com a litotripsia extracorpórea e, finalmente,

permitir reoperações precoces. Tem como desvantagens: risco de complicações graves como hemorragia e infecção, custo, dose elevada de raios X e ser método dependente da experiência do cirurgião.

### **Ureteroscopia Semirrígida e Flexível**

Durante os últimos 20 anos, com o desenvolvimento da endourologia, a remoção de cálculos por via retrógrada mudou dramaticamente o tratamento dos cálculos ureterais e encontra-se cada vez mais disponível. Entretanto, quando comparada com a litotripsia extracorpórea, é técnica mais invasiva, o que gerou controvérsias no tratamento dos cálculos ureterais. No mercado, são disponíveis ureteroscópios rígidos e flexíveis.

A ureteroscopia semirrígida pode ser indicada no tratamento dos cálculos ureterais distais e proximais, principalmente em subgrupos com alto risco de complicações ou insucesso com a litotripsia extracorpórea, como os portadores de coagulopatias e os obesos, respectivamente. Além disso, seu uso pode ser reservado como segunda opção de tratamento para casos que não responderam à litotripsia extracorpórea.

A ureteroscopia flexível é disponível em poucos centros. Encontra suas indicações no tratamento dos cálculos ureterais superiores e mesmo nos piélicos e caliciais com menos de 2 cm que não responderam à litotripsia extracorpórea. Pode também ser usada no tratamento de cálculos renais com menos de 2 cm quando coexiste cálculo ureteral. Tal como na ureteroscopia semirrígida, pode ser considerada como alternativa à litotripsia extracorpórea nos portadores de coagulopatia e nos obesos.

### **Cirurgia Aberta para Tratamento da Nefrolitíase**

Apesar de ser cada vez menos utilizada, a cirurgia aberta ainda tem seu papel no tratamento de cálculos complexos ou quando existem alterações anatômicas importantes do trato urinário (como estenose do infundíbulo). Pode também ser utilizada quando o paciente apresenta deformidades esqueléticas importantes que impeçam a realização dos procedimentos minimamente invasivos.

Atualmente, representa apenas cerca de 0,3 a 0,7% dos procedimentos nos EUA e cerca de 5% dos procedimentos no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (dados não publicados).

## Referências

1. Perazella MA Jr RFR. Nefrologia em 30 dias. 2.ed. São Paulo: Grupo A; 2015.
2. Titan S. Princípios Básicos de Nefrologia. São Paulo: Grupo A; 2013.
3. Longo, DL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
4. Pak CY. Kidney stones. Lancet. 1998; 351:1797-801.
5. Soucie JM, Thun MJ, Coates RJ, McClellan W, Austin H. Demographic and geographic variability of kidney stones in the United States. Kidney Int. 1994; 46:893-99.
6. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. JAMA. 2005; 293:455-62.
7. Neilson EG. The fructose nation. J Am Soc Nephrol. 2007; 18:2619-22.
8. Jonhson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. Kidney Int. 1979; 16:624-31.
9. Heller H, Sakhaee K, Moe OW, Pak CY. Etiological role of estrogen status on renal stone formation. J Urol. 2002; 168:1923-27.
10. Scales Jr. CD, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, et al. Changing gender prevalence of stone disease. J Urol. 2007; 177:979-82.
11. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. Urol Clin North Am. 2007; 34:287-93.
12. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. Kidney Int. 2003; 63:1817-23.
13. Bihl G, Meyers A. Recurrent stone disease – advances and pathogenesis and clinical management. Lancet 2001; 358:180-7.
14. Reynolds TM. Chemical pathology investigation and management of nephrolithiasis. J Clin Pathol. 2005; 58:134-40.
15. Strauss AL, Coe FL, Deutsch L, Parks JH. Factors that predict relapse of calcium nephrolithiasis during treatment: a prospective study. Am J Med. 1982; 72:17-24.
16. Taylor EN, Curhan GC. Differences in 24-hour urine composition between black and white women. J Am Soc Nephrol. 2007; 18:654-59.
17. Hesse A, Tiselius HG, Jahn A. Urinary stones. Diagnosis, treatment, and prevention of recurrence. 2.ed. Karger; 2002.

18. Teichmann JMH. Acute renal colic from ureteral calculus. *N Engl J Med.* 2004; 350:684-93.
19. Catalano C, Comuzzi E, Davi L, Fabbian F. Reflex anuria from unilateral obstruction. *Nephron.* 2002; 90(3):349-51.
20. Lechevallier E, Traxer O, Saussine C. Chronic renal failure and urinary Stone. *Prol Urol.* 2008; 18(12):1027-9.
21. Tiselius HG, Alken P, Buck C, Gallucci M, Knoll T, Sarica K, et al. Guidelines on urolithiasis. *European Association of Urology.* 2008.
22. Heilberg IP, Schor N. Renal stone disease: causes, evaluation and medical treatment. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(4):823-31.
23. Sterret SP, Nakada SY. Medical expulsive therapy. *Seminars in Nephrology.* 2008; 28(2):192-99.
24. Asplin JR. Nephrolithiasis: introduction. *Seminars in Nephrology.* 2008; 28(2):97-99.
25. Perks AE, Gotto G, Teichman JM. Shock wave lithotripsy correlates with stone density on preoperative computerized tomography. *J Urol.* 2007; 178:912-5.
26. McAterer J, Evan A. The acute and long-term adverse effects of shock wave lithotripsy. *Seminars in Nephrology.* 2008; 28(2):200-13.
27. Jameson J L, Fauci A S, Kasper D L, Al. E. *Manual de medicina de Harrison.* 20.ed. São Paulo: Artmed, 2021.

# **Insuficiência Renal Aguda**

*Ana Carolina de Abreu Salles, Daniela dos Santos Zica Noronha*

## **Resumo**

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma injúria devido a uma deterioração abrupta e persistente da função renal (se instala em horas ou dias), resultando na incapacidade dos rins de excretar escórias nitrogenadas e em manter a homeostase corpórea. Na maior parte das vezes, seu diagnóstico é laboratorial, através da elevação dos níveis de creatinina plasmáticos, sendo, muitas vezes, uma doença assintomática. Contudo, apesar de mais de 50% das IRA apresentarem volume urinário normal (1 a 2L por dia), há casos em que os pacientes apresentam oligúria ou, até mesmo, anúria, podendo também apresentar sinais e sintomas de síndrome urêmica. Neste capítulo serão apresentados os tipos de IRA, suas características e fisiopatologia e seus respectivos tratamentos.

## **Introdução**

A injúria renal aguda consiste numa diminuição abrupta da taxa de filtração glomerular (TFG: volume de sangue que os glomérulos filtram a cada minuto), o que tem como consequência o aparecimento de alterações hidroeletrólíticas, distúrbios ácido-base e acúmulo de escórias nitrogenadas como ureia e creatinina (a elevação destes metabólitos é chamada de azotemia). Uma das definições mais utilizadas hoje em dia para IRA é aquela preconizada pela KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), que pontua ser o aumento da creatinina sérica  $\geq 0,3\text{mg/dl}$  em 48h ou o aumento da creatinina sérica  $\geq 1,5\text{x}$  o valor de base nos últimos 7 dias ou um débito urinário  $< 0,5\text{ ml/kg/h}$  por mais de 6h.

Apesar de haver um grande destaque à oligúria dado na definição da KDIGO, na verdade podemos dividir a IRA em oligúria (débito urinário menor que 500-400ml/24h), não oligúrica (diurese maior que 500-400ml/24h) e anúrica (volume urinário inferior a 50ml/24h).

Para uma melhor compreensão desta patologia, vamos lembrar as funções renais, que são principalmente; função excretória, regulatória do equilíbrio hidroeletrólítico e acidobásico e função endócrina (produz eritropoetina e calcitriol). Sendo assim, é responsável pela excreção das toxinas do organismo, principalmente as nitrogenadas, vindas da metabolização de proteínas e aminoácidos, os quais geram amônia, composto extremamente tóxico para o organismo, por isso é transformado em ureia para que haja sua excreção. Por esse

motivo, em casos de IRA podemos ter o acúmulo dessas substâncias nitrogenadas (azotemia), com elevação da ureia e creatinina, já que o rim não consegue exercer sua função de filtro, isto, pode levar a uremia, que é um conjunto de sinais e sintomas (cólicas, anorexia, vômitos e disfunção das plaquetas) devido ao acúmulo dessas substâncias no organismo. Além disso, para que o corpo se encontre em homeostase, os níveis de potássio, sódio, a osmolaridade e o pH séricos precisam de uma regulação renal para que se encontrem nas concentrações adequadas, já que os rins fazem a reabsorção e secreção tubular dos compostos. Por não haver taxa de filtração glomerular suficiente para que haja essa função, há o aparecimento de distúrbios como hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipercalemia, hipervolemia e acidose metabólica.

Nesse parágrafo pudemos ver o quão importante é o cálculo da taxa de filtração glomerular para avaliação da função renal. Posto isso, a forma mais fácil e mais usada hoje em dia para obter a taxa de filtração é a partir da depuração/clearance da creatinina. Ela é um bom marcador da função renal pois toda creatinina que é filtrada é excretada, sendo possível então a partir da creatinina sérica, calcular a taxa de filtração glomerular. Entretanto, este cálculo costuma mostrar uma TFG de 10-15% maior que o valor real dela.

Clearance cr:  $(140 - \text{idade}) \times \text{Peso} / 72 \times \text{creatinina}$

## **Epidemiologia**

A IRA é bastante incidente no dia a dia dos médicos. No mundo, a incidência de pacientes hospitalizados por IRA varia de 5 a 7%, além dos 30% admitidos que estão em UTI. É importante salientar aqui que a maioria dos estudos epidemiológicos de IRA foram realizados na América do Norte, Europa e Ásia, portanto temos pouca informação na América Latina e, além disso, os desfechos observados em pacientes com IRA em países desenvolvidos são diferentes quando comparado aos de países subdesenvolvidos. No Brasil, também há poucos estudos, sendo que os poucos existentes apresentam desenhos retrospectivos ou com amostra pouco representativa. Vale salientar também que a mortalidade da IRA é altíssima, chegando a 90% em pacientes mais suscetíveis, como em diabéticos, hipertensos e idosos. Aos que sobrevivem, há ainda um maior risco de desenvolver posteriormente doença renal crônica<sup>1</sup>.

## **Etiologia**

A IRA é causada por 3 mecanismos básicos: hipofluxo renal (injúria pré-renal), lesão do próprio parênquima do rim (lesão intrínseca) e obstrução do sistema uroexcretor (injúria pós-renal).

As principais causas da pré-renal são redução do volume circulante efetivo, insuficiência cardíaca descompensada, nefropatia isquêmica, estados de choque, presença de grande ascite, uso de antiinflamatórios não esteróides, inibidores de ECA e antagonistas da angiotensina II.

Em relação à lesão intrínseca podemos destacar a necrose tubular renal (NTR), que representa 90% dos casos, ela pode ser gerada por hemólise intravascular, isquemia, rabdomiólise, medicamentos (contraste iodado, ciclosporina, aciclovir, aminoglicosídeos, anfotericina B, entre outros), venenos de cobras e aranhas e pela síndrome da lise tumoral. Além disso também pode ser causada por leptospirose, nefrite intersticial aguda, glomerulonefrite difusa aguda, glomerulonefrite rapidamente progressiva, nefrosclerose hipertensiva maligna, síndrome hemolítico-urêmica, ateroembolismo por colesterol, esclerodermia e trombose da veia renal bilateral.

Por fim, sobre a pós-renal, temos como causa a obstrução uretral (seja congênita, por cálculo ou iatrogênica), obstrução do colo vesical e uretra prostática (devido hiperplasia prostática benigna, câncer de bexiga ou próstata), obstrução ureteral (por carcinoma metastático, linfoma pélvico, fibrose retroperitoneal, cálculo, coágulo, inflamação e tumor) ou a causa funcional (bexiga neurogênica, medicamentos e mielopatia por traumatismo raquimedular)<sup>2</sup>.

## **Fisiopatologia**

A IRA pré-renal é o aumento de escórias nitrogenadas gerado pela diminuição do fluxo sanguíneo renal. É totalmente reversível, uma vez que o fluxo é restaurado já há melhora. O que causa essa injúria é a diminuição do volume circulante efetivo, que é o que preenche o leito das artérias, por isso as etiologias mais comuns são hipovolemia, estados de choque, insuficiência cardíaca e cirrose hepática com ascite. É o tipo mais frequente de IRA, representa de 55 a 60% dos casos.

Para evitar grandes danos, os vasos dos rins têm um mecanismo protetor para quando houver essas alterações no fluxo e, conseqüentemente, na taxa de filtração glomerular. Sendo

assim, quando a pressão arterial média diminui, as arteríolas eferentes dos rins sofrem vasodilatação, o que reduz a resistência vascular renal, fazendo com que não haja hipofluxo. Entretanto, se a pressão cai muito, para valores abaixo de 80mmHg (PA sistólica), esse mecanismo protetor não é mais eficaz, já que as arteríolas têm uma capacidade máxima de vasodilatação. Dessa forma, após esse ponto, se instala a azotemia.

É importante frisar que em pacientes já com alguma predisposição a patologias renais, como diabéticos, idosos e hipertensos, podem atingir a azotemia antes mesmo da PA chegar em 80mmHg.

A vasodilatação aferente depende principalmente de 2 mecanismos: o estímulo direto em barorreceptores de estiramento na musculatura das arteríolas e a liberação de vasodilatadores endógenos como prostaglandinas e óxido nítrico. Já a TFG é regulada pela ação da angiotensina II, que faz a vasoconstrição da arteríola eferente, o que gera um aumento na pressão de filtração glomerular. Isto ajuda a manter a TFG, por esse motivo os AINES (que inibem a formação de prostaglandinas), os IECA e antagonistas do receptor de angiotensina II (geram vasodilatação da arteríola eferente) prejudicam o sistema protetor dos rins, podendo levar à azotemia os pacientes com baixo fluxo renal, insuficiência cardíaca descompensada, estenose bilateral da artéria renal e nefropatia crônica. O uso de outras drogas que geram efeito vasoconstritor renal, como noradrenalina, contraste iodado e dopamina, também pode predispor a IRA.

A redução do volume pode se dar por diarreias importantes, vômitos, poliúria, sudorese intensa, fístulas no TGI, hemorragias, perdas para o terceiro espaço (como na ascite e no estado de choque)<sup>3</sup>.

A IRA intrínseca é a injúria causada por uma lesão no parênquima dos rins. Pode levar a oligúria (como na necrose tubular aguda isquêmica, rabdomiólise, glomerulonefrites e nefropatias microvasculares), anúria (na necrose cortical aguda) e poliúria/não oligúria (necrose tubular aguda por aminoglicosídeos). Este tipo de lesão é bastante encontrada entre os pacientes com doenças graves e internados em UTI, tendo uma alta mortalidade não pela IR, mas sim pela patologia de base.

A necrose tubular aguda é a causa mais frequente e ocorre principalmente em pacientes da UTI (em estado de choque, sepse, politrauma, grandes queimados). Para que haja a necrose, a isquemia deve ser prolongada ou muito intensa, mas em pacientes com alguma doença de base, como nefropatia crônica ou sepse, ou em uso de drogas nefrotóxicas, a isquemia mais branda pode levar à NTA. A diminuição na TFG é gerada porque a mácula densa vai receber mais sódio e cloreto, devido a uma menor reabsorção no túbulo proximal, o que gera a



vasoconstrição da arteríola eferente. Além disso, a lesão pela isquemia no epitélio leva ao desprendimento das células epiteliais, formando cilindros epiteliais na urina, e impossibilita a reabsorção, formando urina diluída e rica em sódio.

A rabdomiólise é a lesão muscular generalizada, com aumento de enzimas musculares. Suas causas são; trauma, imobilização prolongada, isquemia muscular, mal epilético, exercício físico extenuante, intoxicação por drogas (álcool, cocaína, ecstasy), envenenamento e hipertermia maligna. A enorme quantidade de mioglobina liberada pela injúria muscular lesiona diretamente os túbulos renais e induz a vasoconstrição por depletar óxido nítrico. Aqui devemos realizar vigorosa hidratação com solução salina isotônica, com o objetivo de lavar o glomérulo e evitar sua ação tóxica.

Os aminoglicosídeos são as drogas que mais causam NTA. Os fatores de risco para o aparecimento da patologia são hipovolemia, ICC, idade avançada e nefropatia crônica. Esse medicamento, ao entrar nas células, gera lesão direta, causando a injúria. Este é um tipo de IRA não oligúrica, já que apesar da diminuição da TFG, há uma queda desproporcional da reabsorção tubular. A lesão é autolimitada, havendo recuperação após a retirada da droga.

A nefropatia aguda por ácido úrico ou síndrome da lise tumoral consiste no aumento abrupto de ácido úrico sérico devido a terapia de tumores malignos como leucemias e linfomas. Este aumento leva a precipitação do ácido úrico, com formação de cristais que lesam os túbulos renais. A prevenção deve ser feita com hidratação vigorosa e uso de Alopurinol.

A leptospirose tem como agente etiológico a *Leptospira interrogans*, a qual libera toxinas, principalmente glicolipoproteína (GLP), que gera capilarite generalizada, levando ao extravasamento de líquido e sangue para os tecidos. O rim é afetado devido a capilarite, a qual gera edema no órgão, e da nefrite tubulointersticial, com infiltrado e áreas de necrose tubular aguda, além da disfunção das células tubulares causada por ação direta da toxina. O tratamento se dá por hidratação venosa e antibióticoterapia.

A nefrite intersticial aguda, geralmente é causada por medicações como penicilinas, cefalosporinas, sulfas, quinolonas, rifampicina, diuréticos, alopurinol e ranitidina. É uma reação imune do organismo ao fármaco, gera rash cutâneo eritematoso, eosinofilia e eosinofilúria, além de hematúria, proteinúria e cilindros piocitários. O tratamento dessa doença pode ser apenas a retirada da medicação em questão, mas aliado ao uso de corticóides a recuperação se torna mais rápida.

Na síndrome nefrítica ocorre uma reação autoimune, a qual gera disfunção renal, com inflamação glomerular e oligúria. Suas principais etiologias são a glomerulonefrite pós-estreptocócica, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Goodpasture. Suspeita-se desse

diagnóstico quando há hipertensão, hematúria com cilindros hemáticos e oligúria, mas a confirmação vem com a biópsia renal. O tratamento se faz com corticóides e imunossupressores.

A nefrosclerose hipertensiva maligna se instala quando há um aumento abrupto e muito expressivo da pressão arterial sistêmica, com valores maiores que 220x120mmHg, que lesa rapidamente a microvasculatura renal. Deve-se controlar a PA para reverter a lesão nos rins, muitas vezes, consegue-se reverter apenas parte da injúria.

A IRA por ateroembolismo ocorre mais frequentemente em pacientes com aterosclerose na aorta e que foram submetidos a algum procedimento vascular, como angioplastia e cateterismo, ou que sofreram algum outro trauma no tórax, uma vez que eles levam ao desprendimento das placas de ateroma que obstruem a microvasculatura renal, levando a IRA oligúrica. A grande maioria evolui para perda definitiva da função renal, já que não há tratamento específico, tendo um prognóstico bem ruim.

A síndrome hemolítico urêmica (SHU) é um conjunto de sintomas (anemia hemolítica, trombocitopenia e IRA oligúrica) causados pela hiperativação das plaquetas, com geração de trombos nos capilares glomerulares. Há presença de esquizócitos (hemácias deformadas), uma vez que as hemácias esbarram nos trombos e se desgastam. Essa patologia é mais incidente em crianças, grávidas e puérperas e, geralmente, se instala após disenteria por E. coli êntero-hemorrágica (cerca de 7-15 dias após o quadro). Tem quadro autolimitado e o tratamento é apenas de suporte, muitas vezes necessitando de diálise.

A necrose cortical aguda leva a IRA devido a um processo de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) que ocorre em pacientes com sepse ou com complicações obstétricas (como aborto retido ou descolamento prematuro de placenta). Desconfia-se desse diagnóstico quando pacientes com sepse grave ou complicações gravídicas evoluem para anúria. Seu prognóstico é ruim, a maioria necessita de diálise e se torna renal crônico devido a grande perda de néfrons nesse processo.

Por fim, a trombose de veia renal bilateral também pode levar a IRA intrínseca, esta patologia geralmente ocorre quando há desidratação severa em lactentes ou crianças bem pequenas, ou quando há síndrome de hipercoagulabilidade. No quadro da doença há hematúria e proteinúria importantes e lombalgia, além do aumento dos rins na ultrassonografia. O tratamento se faz com o uso de anticoagulantes<sup>4</sup>.

Em relação a IRA pós-renal, a injúria vai ocorrer devido à obstrução abrupta do sistema urinário e excretor. Isto só vai ocorrer quando houver obstrução repercutindo bilateralmente, como na obstrução da uretra, colo vesical, do ureter de ambos os rins ou de pacientes com rim

único. Caso seja unilateral, a obstrução não gera insuficiência renal pois o rim desobstruído supre a demanda do organismo.

A etiologia mais comum para IRA pós-renal é a hiperplasia prostática benigna, já que com o aumento da próstata há compressão da uretra prostática, desencadeando o quadro. Outras causas são uropatia obstrutiva congênita bilateral (valva uretral posterior, estenose uretral e fimose), câncer de próstata e bexiga, bexiga neurogênica e cálculo uretral ou ureteral bilateral.

Após a obstrução aguda, a pressão dentro dos túbulos renais aumenta rapidamente, mas, nas primeiras horas, a TFG não diminui, pelo contrário, aumenta. Isto porque há um aumento da depleção de prostaglandinas pelo parênquima do rim, o que leva a vasodilatação da arteríola aferente, aumentando a pressão hidrostática no glomérulo. Contudo, horas depois, há formação de substâncias vasoconstritoras (angiotensina II, tromboxane A2), o que diminui a TFG. Com o passar das horas, há o surgimento da nefrite tubulointersticial crônica, com perda progressiva de néfrons.

O maior risco nesse caso é o aparecimento de infecção, que leva à pielonefrite, com perda renal em poucos dias. Por esse motivo a desobstrução é um procedimento de emergência. Sem a presença de microorganismo leva mais tempo para que a nefrite tubulointersticial irreversível se instale (cerca de 2 a 4 semanas), mas quando mais tempo demora para desobstruir o conduto mais néfrons morrem<sup>2</sup>.

### **Quadro Clínico**

A Insuficiência Renal Aguda em si é um diagnóstico laboratorial, portanto, os sinais e sintomas que o paciente apresenta são devido a condição etiológica da injúria, como a hipovolemia, sepse, síndrome nefrítica ou a insuficiência cardíaca. Contudo, em casos mais graves de IRA, há a sintomatologia própria dessa patologia, que é a síndrome urêmica ou uremia. Esta gera três distúrbios: o acúmulo de escórias nitrogenadas, a hipervolemia e o desequilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico.

Os sinais e sintomas dessa síndrome são todos causados pelo acúmulo de toxinas nitrogenadas, as quais ainda não são tão bem conhecidas, mas que quando aumentadas também elevam a uréia e creatinina devido a lesão renal. Para que haja a síndrome, a creatinina fica maior que 4mg/dl e a ureia ultrapassa 120mg/dl.

Esta condição vai gerar manifestações cardiopulmonares, hematológicas, neurológicas, gastrointestinais e do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico. Os primeiros sintomas a aparecer são os gastrointestinais, já que a uremia leva a inflamação nas mucosas e

disfunção na motilidade, causando náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. A IRA pode levar a retenção hidrossalina, o que aumenta de forma importante a volemia, por isso pode aparecer as manifestações cardiopulmonares, como hipertensão arterial, edema agudo de pulmão e edema periférico (leva a dispneia, ortopneia e até mesmo insuficiência respiratória).

A encefalopatia urêmica é responsável por agitação psicomotora, mioclonia (contrações musculares repetitivas e involuntárias), confusão mental, asterixis (tremor involuntário nas mãos), hiper-reflexia tendinosa e sinal de Babinski. Estes sintomas podem evoluir para crise convulsiva do tipo tônico-clônica, torpor, coma e morte devido edema cerebral importante. Já a neuropatia urêmica periférica é responsável pelo desconforto nos membros inferiores por contração involuntária nas pernas, além de parestesias e soluços incoercíveis por irritação no nervo frênico.

Dentro os distúrbios hidroeletrólíticos podemos destacar a hipercalemia devido a diminuição da excreção de potássio, o qual pode aumentar desde 0,5 mEq/L/dia até 12mEq/L, o que é extremamente nocivo, visto que a hipercalemia grave pode causar parada cardiorrespiratória devido a fibrilação ventricular ou assistolia (no ECG vemos ondas T altas e pontudas, QRS alargado e desaparecimento da onda P). A presença da hiponatremia se dá porque há uma retenção de água maior que a de sódio, e se esta for grave (sódio menor que 110-115mEq/L) pode haver edema cerebral citotóxico. A hiperfosfatemia e a hipocalcemia geralmente ocorrem juntas, uma vez que o fosfato não é excretado pelo rim, há um aumento na sua concentração, o que diminui o Cálcio sérico, já que o fosfato se liga a ele, formando precipitados. A hipocalcemia severa gera irritação muscular e neural, causando tetania (espasmos), convulsões e coma, por isso o Cálcio deve ser rapidamente corrigido. Por fim, a hipermagnesemia também pode ser encontrada na IRA quando grave e esta pode levar a bradicardia, hiporreflexia e parada cardíaca.

Em relação ao desequilíbrio ácido-básico, a IRA leva a um estado de acidose metabólica por não excretar os ácidos do metabolismo proteico, havendo excesso de H<sup>+</sup> e grande consumo de bicarbonato. A acidose pode ser grave, com pH menor que 7,1, havendo risco para surgimento de arritmia ventricular fatal ou choque vasodilatação.

Estes distúrbios supracitados são os encontrados nas formas oligoanúricas de IRA, que têm um prognóstico muito pior que as não oligúricas. Estas últimas têm uma reabsorção tubular prejudicada, diminuindo a reabsorção de magnésio e aumentando a secreção de potássio, o que leva a uma perda aumentada desses compostos na urina. Por consequência, teremos, nesses casos, hipocalcemia e hipomagnesemia<sup>6</sup>.

## Diagnóstico

A IRA pré-renal é o tipo mais comum e devemos suspeitar dela em casos de hipovolemia, com sinal claro de desidratação, hipotensão postural, taquicardia e sinais de má perfusão generalizada. Aqui a relação ureia/creatinina plasmática costuma ser maior que 40. O uso de AINE, IECA e Antagonistas do receptor de angiotensina é um fator de risco para IRA pré-renal. Aqui o exame de urina se mostra inocente, sem proteinúria ou hematuria, apenas cilindros hialinos.

Em relação à pós-renal, sempre suspeitar quando houver pacientes com anúria aguda ou com alteração do débito urinário, oscilando entre anúria e poliúria. É comum encontrar nesses pacientes bexiga distendida e palpável. Em casos de maior dúvida deve-se pedir ultrassonografia de rins e vias urinárias para pesquisa de hidronefrose, confirmando o diagnóstico. No exame de urina podemos encontrar hematuria e piúria.

Excluindo as duas anteriores, deve-se identificar o tipo de IRA intrínseca. As vasculites sistêmicas, leptospirose, colagenoses, ateroembolismo têm manifestações bastante características, tendo fácil diagnóstico. A nefrosclerose hipertensiva deve ser diagnosticada a partir do exame e fundo de olho, o qual é compatível com níveis de tensão extremamente altos. Na rabdomiólise o paciente tem uma história bastante importante, seja de trauma, queimadura, exercício extenuante, intoxicação, ou picadas de insetos ou cobras, além de níveis muito altos de creatinofosfoquinase e aldolase.

O uso de medicamentos nefrotóxicos como aminoglicosídeos, aciclovir, ciclosporina, anfotericina B, entre outros sempre deve ser pesquisado, além dos que podem levar à nefrite intersticial aguda, como penicilinas, cefalosporinas, sulfas, diuréticos, rifampicina e alopurinol. A presença de febre, rash cutâneo, eosinofilia e eosinofinúria sugere nefrite intersticial aguda.

A bioquímica urinária, quando colhida antes da administração de diuréticos ou reposição volêmica, tem grande importância na diferenciação da IRA pré-renal e da necrose tubular aguda isquêmica (NTA). Sendo assim, o sódio na urina se encontra  $<20\text{mEq/L}$  na pré-renal e  $>40\text{mEq/L}$  na NTA, a osmolaridade é  $>500\text{mOsm/L}$  na pré-renal e  $<350\text{mOsm/L}$  na NTA, a densidade é  $>1020$  na pré-renal e  $<1015$  na NTA, a relação creatinina da urina e do soro é  $>40$  na pré-renal e  $<20$  na NTA. Os cilindros encontrados na pré-renal são somente os hialinos, na NTA há os granulosos pigmentares. A fração excretória de Sódio é  $<1\%$  na pré-renal e  $>1$  na NTA.

A biópsia renal não é tão utilizada devido seu alto risco de hemorragia, uma vez que os rins são responsáveis por 25% do débito cardíaco, a perfuração de algum vaso renal no

procedimento pode acarretar sangramento importante, com grande dificuldade para o tamponamento, necessitando muitas vezes de nefrectomia em casos de complicações na biópsia. Por esse motivo ela fica reservada aos casos em que não se consegue definir o tipo de injúria intrínseca através de outros métodos<sup>2</sup>.

### **Diagnóstico diferencial**

Para se fechar o diagnóstico de IRA geralmente avalia-se se há diminuição do débito urinário, se há sinais e sintomas de uremia ou se é uma azotemia assintomática, apenas com alterações apenas laboratoriais. Diante disso, é de suma importância diferenciar o tipo da IRA, uma vez que o tratamento de cada é completamente diferente. Sendo assim, sempre descartar a IRA pré-renal, a qual necessita de reposição do fluxo renal, e a pós-renal, que precisa de rápida desobstrução. Diante disso, avalia-se as características clínico-laboratoriais para diferenciar a etiologia da IRA intrínseca e seu correto tratamento<sup>8</sup>.

### **Tratamento**

O tratamento da IRA vai depender do seu tipo, a pré e pós-renal são as que podem ser prontamente reversíveis com a terapia disponível. Na injúria pré-renal devemos repor o fluxo sanguíneo renal com solução cristalóide e suspender AINE, IECA e antagonistas de angiotensina II. No caso da pós-renal devemos desobstruir a passagem da urina na via uroexcretoras, seja através do cateter de foley, cistostomia, cateter duplo J ou, em casos mais extremos, nefrostomia percutânea. Se houver cálculos impedindo a passagem eles devem ser retirados<sup>2</sup>.

Em relação a NTA, principal tipo de IRA intrínseca, o melhor tratamento é a prevenção, que deve ser feita através da manutenção do estado euvolêmico do paciente. Em casos de alto risco de nefrotoxicidade para contraste iodado, como renais crônicos, diabéticos e hipertensos de longa data, deve-se fazer a administração de bicarbonato intravenoso antes e depois do exame radiológico. A lesão no rim por rabdomiólise pode ser evitada com hidratação salina intensa para lavar o glomérulo e evitar a ação tóxica da mioglobina até que se atinja uma diurese  $\geq 3\text{ml/kg/h}$ , nesse momento é administrado manitol e bicarbonato.

Atualmente, não há nenhum tratamento específico que melhore ou que agilize a recuperação renal quando já instalada a NTA. Sendo assim, o principal objetivo terapêutico, é otimizar a volemia e o estado hemodinâmico do paciente através de suporte nutricional e

correção dos distúrbios hidroeletrolíticos que possam vir a surgir. A dieta deve ter um aporte energético de 25-30 Kcal/kg/dia, com quantidades controladas de proteínas e com restrição de sódio, potássio e fosfato.

A hipercalemia grave deve ser rapidamente tratada com gluconato ou cloreto de Cálcio, que tem efeito cardioprotetor e glicoinsulinoterapia (10U insulina + 100ml de glicose 50%). O bicarbonato deve ser administrado na dose de 50mEq para correção da hipercalemia ou acidose. A hiperfosfatemia deve ser tratada com quelantes enterais de fosfato, como hidróxido de alumínio e carbonato de cálcio. Por fim, para corrigir a hiponatremia deve-se reduzir a água livre no organismo.

A diálise deve ser empregada para diminuir a circulação dos compostos tóxicos, combater a hipervolemia e restaurar o equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico. As indicações para diálise são: síndrome urêmica evidente (com hemorragia, encefalopatia, pericardite), hipercalemia grave refratária/recorrente, acidose metabólica grave, hipervolemia grave refratária/recorrente e azotemia grave, com uréia >200 ou creatinina >8-10<sup>10</sup>.

## Referências

1. Kam Tao Li P. Injúria renal aguda, um alerta global. 2013.
2. Riella M. Princípios de nefrologia e distúrbio hidroeletrólíticos. 6.ed. Guanabara Koogan, 2018.
3. Meola M, Nalesso F, Petrucci I, Samoni S, Ronco C. Clinical Scenarios in Acute Kidney Injury: Pre-Renal Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol.* 2016;188:21-32. doi: 10.1159/000445462. Epub 2016 May 12. PMID: 27169621.
4. Díaz de León-Ponce MA, Briones-Garduño JC, Carrillo-Esper R, et al. Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. *Rev Mex Anest.* 2017;40(4):280-287.
5. Rodrigues PA, Machado J, Cardoso O, Cruz J, Carvalho F, da Costa M, Proença R. Síndrome hemolítico-urémico [The hemolytic-uremic syndrome]. *Acta Med Port.* 1999 Apr-Jun;12(4-6):217-22.
6. Neumann F. Die akute Niereninsuffizienz--Differentialdiagnose und therapeutisches Vorgehen [Acute renal failure--differential diagnosis and therapeutic procedure]. *Z Arztl Fortbild (Jena).* 1996 May;90(3):191-8.
7. Firth JD. Medical treatment of acute tubular necrosis. *QJM.* 1998 May;91(5):321-3. doi: 10.1093/qjmed/91.5.321. PMID: 9709464.



# **Doença Renal Crônica**

*Anna Gabriela Almeida Alves, Daniela dos Santos Zica Noronha*

## **Resumo**

A DRC (Doença Renal Crônica) vem se tornando cada vez mais frequente entre a população, demandando cada dia mais atenção dos profissionais de saúde e gastos dos cofres públicos. Ela é tida com a lesão renal que se estende por mais de 3 meses e é classificada em 5 estágios, de acordo com a taxa de filtração glomerular. O diagnóstico se dá justamente por alterações laboratoriais, que serão citadas a seguir, por um período maior que 3 meses. A clínica dessa doença é inicialmente pobre, se tornando vasta e mais facilmente identificada já nos estágios finais. O tratamento conservador é basicamente composto por identificar os fatores de riscos e tratá-los, como hipertensão, diabetes, dislipidemia, cessar tabagismo, entre outros. Já nas fases mais avançadas da doença é necessária a terapia renal substitutiva (hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal), onde as indicações serão explicadas mais a frente.

## **Introdução**

A DRC tem se destacado mundialmente como um problema de saúde pública, pois vem se tornando cada vez mais frequentes e onerando o sistema de saúde<sup>1</sup>. A DRC é definida como anormalidades da estrutura e/ou função dos rins presentes por mais de três meses com implicação para a saúde. Essas anormalidades são mensuradas através de alguns marcadores, e apresentando um ou mais deles alterado por um período maior que 3 meses teremos o diagnóstico de DRC.

O desfecho dessa comorbidade depende de inúmeras variáveis, como por exemplo, quando o diagnóstico é feito, qual a etiologia, qual o tratamento estabelecido, se o paciente tem acesso ao tratamento, se o paciente adere ao tratamento, entre muitas outras. Nesse sentido, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são de suma importância para um melhor prognóstico e diminuição da morbimortalidade relacionadas às nefropatias<sup>3</sup>. Ademais, podem resultar em uma melhor qualidade de vida, longevidade, além de reduções do custo para o Sistema Único de Saúde, ao evitar desfechos como a hemodiálise e o transplante renal.

As causas são inúmeras, porém se destacam os pacientes hipertensos e diabéticos, que estão entre as Doenças Crônicas Não Transmissíveis, grupo de risco para DRC que tem aumentado progressivamente associado aumento da expectativa de vida da população<sup>4</sup>.

## **Epidemiologia**

A DRC atinge uma parcela considerável da população, porém muitos não possuem o diagnóstico e só procuram atendimento médico nos estágios finais da doença.

No Brasil, a HAS é considerada a primeira causa de DRC, seguida pela DM.

O número de portadores de DRC ainda é uma incógnita para a saúde pública brasileira, principalmente por ser uma doença silenciosa e sem clínica abundante. Por esse motivo muitos pacientes só procuram o serviço de saúde no estágio terminal da doença, onde os sinais e sintomas surgem. Porém, pode-se afirmar que é uma doença em ascensão no país<sup>3</sup>.

Apesar dos avanços tecnológicos em medicamentos, terapias renais substitutivas e no suporte nutricional, a mortalidade das doenças renais continua na faixa de 50% a 60%<sup>6</sup>.

## **Etiologia**

Como já dito anteriormente, as principais causas são as DCNT, principalmente HAS e DM. Porém há um número de pacientes que tem como origem glomerulopatias e doenças renais hereditárias<sup>3</sup>. Sendo HAS a primeira causa no país, seguida pela DM.

## **Fisiopatologia**

A base da DRC varia de acordo com a etiologia, porém há uma via em comum para todos, que é a lesão contínua das estruturas funcionais do rim, os néfrons, e assim há a perda progressiva da função desse órgão. Vale lembrar que a lesão autolimitada dos néfrons é reversível, que são as Injúrias Renais Agudas, onde o órgão consegue voltar a função após alguns meses.

Ainda dentro da patogênese devemos nos atentar às inúmeras funções dos rins que também serão perdidas e trarão consequências gravíssimas ao paciente, essas alterações serão melhor abordadas mais a frente, ao discutir o quadro clínico da DRC.

Uma análise que deve ser abordada além da fisiopatologia é a classificação da DRC, que auxilia na definição do tratamento e do prognóstico do paciente. Essa classificação é feita

pela Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), com base no ritmo de filtração glomerular e em relação a proteinúria em A1, A2 e A3. A TFG divide os pacientes em 5 estágios, e pode ser vista na figura a seguir na coluna longitudinal esquerda, de G1 a G5.

Figura 1 - Prognóstico de doença renal crônica por RFG e categorias da albuminúria - KDIGO 2012

Prognóstico de insuficiência renal crônica por GFR e categorias da albuminúria: KDIGO 2012				Categorias dos níveis de albuminúria		
				Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal para ligeiro aumento <30 mg/g <3 mg/mmol	Aumento moderado 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Aumento grave >300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de GFR (ml/min/ 1.73m <sup>2</sup> ) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição ligeira	60-89			
	G3a	Diminuição moderada	45-59			
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44			
	G4	Diminuição grave	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Fonte: Sanar - DOENARENALCRONICA-200227-175510-1583176050.pdf [Internet]. drive.google.com. [Citado 28 ago 2022]. Disponível em: <https://drive.google.com/viewerng/viewer?url=https://sanar-courses-platform-files.s3.sa-east-1.amazonaws.com/DOENARENALCRONICA-200227-175510-1583176050.pdf?pid%3Dexplorer&efh=false&a=v&chrome=false>.

### Quadro Clínico

A clínica da DRC é ampla e varia com o estágio da doença, sendo mais comumente vista nos estágios mais avançados. E nesses pacientes os sinais e sintomas são reflexo da disfunção renal e a perda de suas funções.

Tabela 1 - Função renal e consequências de sua perda para pacientes portadores de DRC

FUNÇÃO RENAL	CONSEQUÊNCIAS DA DIS-FUNÇÃO
Controle do equilíbrio hidro-eletrolítico e do metabolismo ácido-básico	Hiponatremia, hipercalemia, baixo teor de potássio total, hipocalcemia, hiperfosfatemia, diminuição da tolerância para carga de eletrólitos ou minerais
Regulação da pressão arterial	Hipertensão, doença cardiovascular
Mediador endócrino	Anemia (diminuição de eritropoetina), hipertensão (ativação do sistema renina), doença óssea (hiperparatireoidismo secundário), baixo nível de ativação de vitamina D, meia-vida prolongada de hormônios peptídicos (p. ex., insulina)
Excreção de produtos de metabólitos	Anorexia, náusea, deposição de tecido mole de oxalatos e fosfatos, disfunção neurológica e perda de proteína muscular

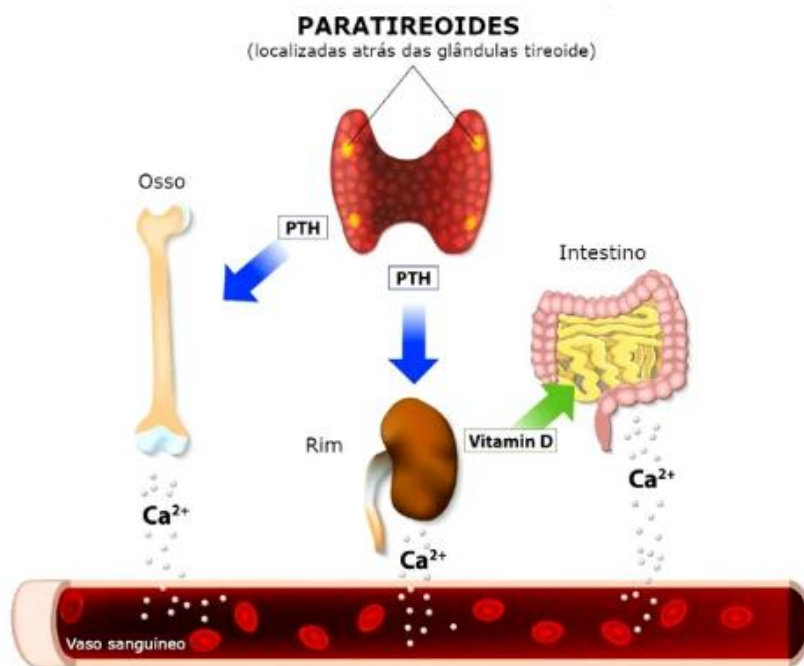
Fonte: Sanar - DOENARENALCRONICA-200227-175510-1583176050.pdf [Internet]. drive.google.com. [Citado 28 ago 2022]. Disponível em: <https://drive.google.com/viewerng/viewer?url=https://sanar-courses-platform-files.s3.sa-east-1.amazonaws.com/DOENARENALCRONICA-200227-175510-1583176050.pdf?pid%3Dexplorer&efh=false&a=v&chrome=false>.

Além disso, devemos abordar alguns aspectos clínicos importantes e marcantes na DRC mais avançada:

Anemia na DRC: se inicia normalmente a partir do estágio; ocorre pela produção insuficiente de eritropoetina (EPO) pelos rins afetados; tratamento é feito com EPO sintética.

Hiperparatireidismo secundário e distúrbio mineral e ósseo: abaixo podemos ver a ação fisiológica do PTH, porém no paciente com DRC hpa a falência renal, portanto não haverá mais produção de vitamina D, que é responsável por aumentar a absorção intestinal de cálcio, fósforo e magnésio. Além disso, o rim em si não absorverá cálcio. A soma dessas alterações irá gerar uma hipocalcemia e consequente hiperestimulo do PTH, que irá estimular ainda mais a liberação de cálcio dos ossos para o sangue, levando a Osteodistrofia renal.

Figura 2 - Ação do PTH



Fonte: <https://www.todamateria.com.br/paratireoides/>.

Síndrome Urêmica ou uremia: quadro grave gerado pelo acúmulo de toxinas por conta da insuficiência renal que levam a diversas alterações; pode apresentar diversas manifestações no sistema digestório, os principais achados são náuseas, vômitos e anorexia; no sistema cardiovascular, HAS, edema, insuficiência cardíaca e aterosclerose; sistema hematológico, anemia; no sistema músculo-esquelético, osteodistrofia renal; no sistema dermatológico, prurido persistente (hipercalemia); no e no sistema endócrino, intolerância à glicose, dislipidemia, hiperparatiroisismo<sup>5</sup>. Além de manifestações neurológicas como parestesia de membros, polineuropatia, fraqueza muscular, irritabilidade, tremores, sonolência e até mesmo coma.

## Diagnóstico

Tabela 2 - Marcadores de lesão renal

**CRITÉRIOS PARA DRC (QUALQUER UM DOS SEGUINTE PRESENTES POR > 3 MESES)**

Marcadores de lesão renal (um ou mais):

Albuminúria (> 30 mg/24h; relação albumina/creatinina 30 mg/g)

Anormalidades no sedimento urinário

Distúrbios eletrolíticos e outros devido a lesões tubulares

Anormalidades detectadas por exame histológico

Anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem

História de transplante renal

TFG diminuída:

< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (categorias de TFG G3a-G5)

DRC: Doença renal crônica; TFG: Taxa de filtração glomerular.

Fonte: KDIGO. Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. 2013. [Citado 28 ago 2022]. Disponível em: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).

Como mostrada a tabela anterior, um dos marcadores e a TFG, ou taxa de filtração glomerular. A TFG é considerada a forma mais fidedigna de avaliação da função renal. Ela deve ser calculada a através da fórmula CKD-EPI e para crianças a fórmula de Schwartz (menores de 16 anos), ambos encontradas em aplicativos e sites de calculadoras médicas.

## Diagnóstico Diferencial

O principal diagnóstico diferencial da DRC é com a IRA, que afeta o mesmo órgão e gera as mesmas alterações laboratoriais e clínicas. Porém podemos diferenciar facilmente as duas apenas pelo tempo de duração da lesão. Como definido acima a DRC é uma alteração de pelo menos 3 meses, ou seja, se encontro um dos marcadores já citados anteriormente alterado é necessário acompanhar o paciente e realizar novos exames. Caso a alteração permaneça por 3 meses ou mais temos o diagnóstico de DRC. Já na situação em que os exames retornam à normalidade em menos de 3 meses o paciente sofreu de IRA.

## Tratamento

Ao diagnosticar a DRC devemos imediatamente pensar em retardar ou bloquear a progressão da doença. A principal forma de fazermos isso é intervindo diretamente nos fatores de risco<sup>6</sup>:

- Diminuir ingesta de Sódio (menos que 2g/dia)
- Cessar tabagismo
- Dieta com restrição proteica para paciente com TFG <30 ml/min
- Vacinação em dia
- Controle pressórico (meta 130x80 mmHg)
- Controle glicêmico (meta A1C <7%) - metformina é contraindicada para TFG <30ml/min
- Evitar medicamentos nefrotóxicos (AINEs, aminoglicosídeos e lítio) ou ajustar a dose quando necessário (benzodiazepínicos, colchicina, digoxina, fenofibrato, metformina e glibenclamida)
- IECA e BRA são classicamente antihpertensivos e estudos novos estão estabelecendo esses medicamentos como excelentes antiproteínúricos, porém não podem ser utilizados juntos. As doses alvo para tratamento da DRC são: 40 mg/dia para enalapril, 150mg/dia para captopril ou 100 mg/dia para losartana. Se houver queda da TFG maior que 30% após uso deve ser suspenso o uso do medicamento.
- Tratar hiperlipidemia (estatinas).

Além do tratamento da DRC em si, devemos pensar no tratamento de suas complicações:

- Anemia: dosagem de ferritina, o índice de saturação de transferrina, ácido fólico e B12; devem ser considerados a reposição de ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Após todos esses passos se a anemia ainda se mantém é necessário repor a EPO em si, de forma sintética, que é um medicamento de alto custo dado pelo SUS.
- Distúrbio mineral ósseo: restrição de fósforo na dieta; quelantes de fósforo (carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio, acetato de cálcio e sevelamer); suplementação de vitamina D.
- Acidose: uso de bicarbonato de sódio via oral na dose 0,5 a 1,0 mEq/kg/dia, para manter o bicarbonato com dose próxima a 22 mEq/L.

Sobre a Terapia Renal Substitutiva (TRS) - diálise peritoneal, hemodiálise e transplante renal:

- Os pacientes portadores de DRC devem ser encaminhados ao nefrologista, para preparo da TRS, quando apresentarem TFG menor que 30ml/min ou mais precocemente.
- Pacientes e familiares devem receber orientação durante a fase pré-dialítica sobre a DRC e seu tratamento, assim como sobre os riscos e benefícios associados a esse tipo de tratamento.
- A terapia dialítica deve ser iniciada a partir da identificação das manifestações da síndrome urêmica (TFG normalmente menor que 10 ml/min)
- O início da terapia dialítica, deve ser estabelecido pelo nefrologista com base na filtração glomerular e quadro clínico do paciente
- Para a maior parte dos indivíduos e na ausência de contraindicações, a escolha do método para a TRS pode se basear na preferência do paciente
- Crianças portadoras de DRC devem ser preferencialmente tratadas por DP
- Os pacientes devem ser submetidos à construção da FAV (fístula artério-venosa), quando apresentarem FG inferior a 25ml/min, ou dentro de um ano antes do início previsto da diálise.
- A fístula deve ser puncionada 3 a 4 meses, após a sua confecção e nunca antes de 1 mês.



## Referências

1. Alves O, De Almeida E. article engaging people with chronic kidney disease in their own care an integrative review. [Citado 28 ago 2022]. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/csc/v24n5/en\\_1413-8123-csc-24-05-1689.pdf](http://www.scielo.br/pdf/csc/v24n5/en_1413-8123-csc-24-05-1689.pdf).
2. KDIGO. Official Journal Of the internatiOnal SOciety Of nephroIOgy KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. 2013. [Citado 28 ago 2022]. Disponível em: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
3. Marinho AWGB, Penha A da P, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. Cadernos Saúde Coletiva [Internet]. 2017 Oct 9 [Citado 23 mar 2021];25(3):379–88. Dsponível em: <https://www.scielo.br/pdf/cadsc/v25n3/1414-462X-cadsc-1414-462X201700030134.pdf>.
4. Ministério da Saúde. Especialização em Nefrologia Multidisciplinar [Internet]. 2014. [Citado 28 ago 2022]. Disponível em: [https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/1843/1/UNIDADE\\_01.pdf](https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/1843/1/UNIDADE_01.pdf).
5. Carolina A, Calado S, Barbosa S, Lúcia A, Salomon R. Resposta inflamatória de pacientes com DRC Artigo de revisão. Ciências Saúde [Internet]. 2013 [Citado 29 ago 2022];22(4):111–25. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/revista\\_ESCS\\_v23\\_n2\\_a02\\_resposta\\_inflamatoria\\_pacientes.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/revista_ESCS_v23_n2_a02_resposta_inflamatoria_pacientes.pdf).
6. Atendimento para médicos e enfermeiros da APS/AB do Brasil Doença Renal Crônica Introdução [Internet]. [Citado 28 ago 2022]. Disponível em: [https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos\\_resumos/nefrologia\\_resumo\\_doenca\\_renal\\_cr%C3%B4nica\\_TSRS.pdf](https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos_resumos/nefrologia_resumo_doenca_renal_cr%C3%B4nica_TSRS.pdf).
7. Barretti P. Indicações, escolha do método e preparo do paciente para a Terapia renal substitutiva (TRS), na Doença Renal Crônica (DRC). J Bras Nefrol [Internet]. 2004 Dec 23 [Citado 29 ago 2022];26(3 suppl. 1):47–9. Disponível em: <https://www.bjnephrology.org/article/indicacoes-escolha-do-metodo-e-preparo-do-paciente-para-a-terapia-renal-substitutiva-trs-na-doenca-renal-cronica-drc/>

## **Sepse**

*Guilherme Miranda Bócoli, Laís Nogueira de Barros, Mario Lúcio Marques Leal*

### **Resumo**

Sepse é uma síndrome clínica definida por alterações biológicas, fisiológicas e bioquímicas no organismo, resultando em disfunção no funcionamento de órgãos e sistemas devido à resposta inflamatória desregulada e exacerbada. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a sepsé mata cerca de 11 milhões de pessoas a cada ano, muitas delas crianças e idosos, e incapacita outras milhões. No Brasil, estima-se que ocorram 240 mil mortes ao ano em decorrência do conjunto de suas manifestações. A fisiopatologia da sepsé é multifatorial e inclui os efeitos diretos dos microrganismos invasores ou de seus produtos tóxicos, liberação exagerada de mediadores inflamatórios e ativação do complemento. Na resposta inflamatória, há alterações de circulação sistêmica, de microcirculação e celulares. Para o diagnóstico da sepsé utiliza-se o score quick SOFA, critérios da SIRS e exames laboratoriais, como a dosagem de lactato. Condutas terapêuticas devem ser adotadas imediatamente para alcançar resultados favoráveis para o paciente. Deve-se considerar a admissão na UTI, ressuscitação inicial, pressão arterial média, drogas vasoativas, infecção, escolha e tempo do antibiótico, ventilação protetora na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) e controle da glicemia.

### **Introdução**

Sepse é uma síndrome clínica definida por alterações biológicas, fisiológicas e bioquímicas no organismo, resultando em disfunção no funcionamento de órgãos e sistemas devido à resposta inflamatória desregulada e exacerbada<sup>1,2,20</sup>.

Em contraponto ao conceito antigo de infecção generalizada, entende-se atualmente que o foco da infecção pode estar localizado em apenas um órgão, como, mais comumente, o pulmão; no entanto, é a resposta do organismo para combater o agente infeccioso que provoca uma resposta inflamatória sistêmica descontrolada, não regulada e autossustentada responsável pela lesão celular e disfunções orgânicas. Aceita-se, ainda, que a sepsé faz parte de uma escala de gravidade, que se inicia na infecção não complicada, perpassa a sepsé, o choque séptico e culmina na síndrome de disfunção de múltiplos órgãos e, por fim, ocasionalmente, a morte<sup>2,20</sup>.

Os fatores de risco que contribuem para pior evolução incluem: extremos de idade, doenças, imunossupressoras, câncer, medicamentos imunossupressores, diabetes, abuso de álcool, catéteres venosos ou outras condições que estão ligadas à integridade cutânea<sup>11</sup>.

## **Epidemiologia**

Apesar da mortalidade global da sepse apresentar redução nos últimos 20 anos, devido a melhoria no atendimento na emergência, a incidência da síndrome é alta, o que justifica a elevação do número de mortes ao longo dos anos<sup>5,9,15</sup>.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a sepse mata 11 milhões de pessoas a cada ano, muitas delas crianças e idosos, e incapacita outros milhões. No Brasil, estima-se que ocorram 240 mil mortes ao ano em decorrência do conjunto de suas manifestações<sup>5,9,15</sup>.

Apesar da mortalidade global da sepse apresentar redução nos últimos 20 anos - devido a melhoria no atendimento na emergência - a incidência da síndrome é alta, o que justifica o número de mortes ao longo dos anos<sup>5,9,15</sup>.

Alguns fatores contribuem para essa tendência, tais como o aumento da população e da expectativa de vida. Isso, conseqüentemente, aumenta a suscetibilidade em pessoas com idade avançada, doenças crônicas e imunossuprimidos<sup>5,9,15</sup>.

Além disso, o uso indiscriminado de antibióticos e o conseqüente surgimento de resistência bacteriana a essas drogas representam um desafio a mais ao sistema de saúde<sup>5</sup>.

## **Etiologia**

A causa mais comum de sepse é pneumonia, ou seja, foco de origem pelo acometimento pulmonar. Estima-se que até 48% dos pacientes internados com diagnóstico de pneumonia possam apresentar complicações<sup>14</sup>.

Além dos pulmões (64%), outros focos são abdome (20%), corrente sanguínea (15%) e trato geniturinário (14%).

Sua origem pode ser: comunitária, nosocomial ou associada aos cuidados de saúde. Entretanto, cerca de 80% dos casos de sepse têm origem da comunidade<sup>7</sup>.

A infecção acontece quando um microrganismo patogênico invade um órgão do corpo hospedeiro. A resposta do hospedeiro à identificação é iniciada quando as células imunes inatas, particularmente os macrófagos, reconhecem e se ligam aos componentes microbianos, iniciando uma série de etapas que resultam na fagocitose e morte dos invasores, além de

fagocitose de detritos do tecido lesionado. Esse processo produz e libera uma gama de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos, levando ao recrutamento de células inflamatórias adicionais. Essa resposta é altamente regulada por um equilíbrio de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios. A resposta local do hospedeiro é geralmente suficiente para resolver o processo infeccioso, sendo o resultado desse processo a reparação e a cicatrização dos tecidos<sup>13,19</sup>.

A sepse ocorre quando a liberação de mediadores pró-inflamatórios, em resposta a uma infecção, excede os limites do organismo no local, o que leva a uma resposta generalizada. Isto, provavelmente, é multifatorial, envolve o agente infeccioso e o hospedeiro, e pode incluir:

- O efeito direto dos microrganismos invasores ou de seus produtos tóxicos, por exemplo, componentes da parede celular bacteriana e toxinas bacterianas;
- A liberação de grande quantidade de mediadores pró-inflamatórios (fator de necrose tumoral alfa e interleucina-1);
- A ativação do sistema complemento;
- Suscetibilidade genética individual ao desenvolvimento de sepse.

Sepse, portanto, pode ser definida como uma inflamação intravascular descontrolada, não regulada e autossustentável que pode levar a lesão celular, a qual é o mecanismo precursor da disfunção orgânica na sepse.

Os mecanismos propostos para explicar a lesão celular incluem:

- Isquemia tecidual: oxigênio insuficiente para suprir as demandas metabólicas de um tecido inflamado.
- Lesão citopática: lesão celular direta, principalmente secundária a disfunção mitocondrial por mediadores pró-inflamatórios e aumento de indução de apoptose.

Os mediadores inflamatórios na sepse também estão implicados no desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada, caracterizada por microtrombose e hemorragias, as quais são complicadores do processo inflamatório<sup>19</sup>.

### **Fisiopatologia**

O desencadeamento de resposta do hospedeiro à presença de um agente agressor infeccioso constitui um mecanismo básico de defesa. A fisiopatologia da sepse é multifatorial e inclui os efeitos diretos dos microrganismos invasores ou de seus produtos tóxicos, liberação exagerada de mediadores inflamatórios e ativação do complemento. Na resposta inflamatória, há alterações na circulação sistêmica, na microcirculação e celulares (Tabela 1)<sup>1,3,8,9,16</sup>.

Os componentes da parede celular bacteriana como endotoxina, peptidoglicano, dipeptídeo muramyl e ácido lipoteicoico e produtos bacterianos como enteroxina B estafilocócica, toxina -1 podem contribuir para a progressão de uma infecção para sepse. A endotoxina está envolvida com as principais características da sepse. Ocorre a ativação do complemento, coagulação e sistemas fibrinolíticos, levando a trombose microvascular e à produção de produtos vasoativos, como a bradicinina<sup>1,3,8,9,16</sup>.

O excesso de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa e interleucina-1 podem se espalhar para a corrente sanguínea e contribuir para a progressão de uma infecção local para sepse. Estas citocinas podem causar febre, hipotensão, leucocitose, indução de outras citocinas pró-inflamatórias e ativação simultânea de coagulação e fibrinólise. O sistema complemento é uma cascata de proteínas que auxilia na eliminação de patógenos de um organismo. A ativação do sistema complemento desempenha um papel importante na sepse, aumentando a inflamação, a permeabilidade vascular, e consequentemente a mortalidade. O conjunto dessas ações têm o intuito fisiológico de combater a agressão infecciosa e restringir o agente ao local onde ele se encontra. Ao mesmo tempo, o organismo contra regula essa resposta com desencadeamento de resposta anti-inflamatória. O equilíbrio entre essas duas respostas é fundamental para que o paciente se recupere. O desequilíbrio entre essas duas forças, inflamatória e anti-inflamatória, é o responsável pela geração de fenômenos que culminam em disfunções orgânicas<sup>1,3,8,9,16</sup>.

Dentre as alterações na circulação sistêmica, a vasodilatação e o aumento de permeabilidade capilar devido a liberação de mediadores químicos contribuem para a hipovolemia relativa e absoluta, hipotensão e depressão do miocárdio. Nas alterações da microcirculação, ocorre uma heterogeneidade de fluxo com redução de densidade capilar, trombose na microcirculação e alterações de viscosidade e composição das células sanguíneas. Todos esses fenômenos contribuem para a redução da oferta tecidual de oxigênio e, por consequência, para o desequilíbrio entre oferta e consumo, com aumento de metabolismo anaeróbio e hiperlactatemia. Nas alterações celulares, há apoptose e hipoxemia citopática, quando há dificuldade na utilização de oxigênio pelas mitocôndrias, consequência do metabolismo celular anaeróbio<sup>1,3,8,9,16</sup>.

A hipóxia tecidual que ocorre na sepse complicada com disfunções orgânicas e choque séptico é decorrência da associação entre distribuição heterogênea do fluxo sanguíneo microvascular, baixo fluxo sistêmico (hipóxia isquêmica) e falência no metabolismo celular (hipóxia citopática)<sup>1,3,8,9,16</sup>.

Tabela 1 - Alterações na resposta inflamatória

Circulação sistêmica	Microcirculação	Celular
Vasodilatação; Hipovolemia relativa e absoluta; Hipotensão; Depressão do miocárdio.	Aumento da permeabilidade capilar; Redução da densidade capilar; Edema intersticial; Heterogeneidade do fluxo; Trombose.	Apoptose; Hipóxia citotóxica.

Fonte: COREN, 2020.

### Quadro clínico

O paciente com o quadro de sepse pode se apresentar no departamento de emergência com sinais e sintomas relacionados à infecção, à resposta inflamatória sistêmica ou à disfunção ou falência orgânica. Assim, pacientes com quadro de sepse geralmente apresentam-se com queixas infecciosas, como tosse produtiva, dor abdominal ou disúria<sup>16,17,18</sup>.

Ao realizar-se o exame físico, pode-se encontrar febre, taquicardia e taquipneia. É de grande importância destacar que a apresentação inicial da sepse é inespecífica, de modo que muitas outras condições, como pancreatite, podem se apresentar de maneira semelhante<sup>16,17,18,19</sup>.

Com a evolução do processo, sinais de disfunção, como insuficiência respiratória, insuficiência hepática e choque podem se desenvolver. Assim, o choque séptico, definido como disfunção hemodinâmica e metabólica associada a sepse, deve ser identificado precocemente e tratado de forma agressiva, pela mortalidade atribuída ao processo<sup>16,17,18,20</sup>.

Hipotensão, taquicardia, diminuição do tempo de enchimento capilar, livedo ou cianose podem indicar choque. Sinais adicionais incluem estado mental alterado (rebaixamento ou agitação), oligúria e ileo. Esses achados podem ser modificados por doenças ou medicamentos preexistentes; por exemplo, pacientes idosos e usuários de betabloqueadores podem não exibir taquicardia. Por outro lado, pacientes mais jovens frequentemente desenvolvem taquicardia grave e prolongada e não se tornam hipotensos até que ocorra descompensação grave, muitas vezes repentina. Pacientes com hipertensão crônica podem desenvolver hipoperfusão crítica com uma pressão arterial mais elevada do que pacientes previamente saudáveis<sup>1,16,17,18</sup>.

## Diagnóstico

Para o diagnóstico da sepse utiliza-se em conjunto: score quick SOFA (Tabela 2), critérios da SIRS e exames laboratoriais, principalmente, dosagem de lactato. Segundo diretrizes atuais, o qSOFA não possui evidências para embasar seu uso como ferramenta de triagem, visto que é mais específico, porém menos sensível quando comparado aos critérios de SIRS. Embora qSOFA positivo seja sinal de alerta para possibilidade de sepse, dada sua baixa sensibilidade, há forte recomendação contra seu emprego isolado<sup>1,2,8</sup>.

Tabela 2 - Score quick SOFA

Score qSOFA
Pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg;
Frequência respiratória maior que 22 ipm;
Escala de Glasgow menor que 14.

\*Para resultado positivo, é necessário que haja presença de 2 das 3 variáveis analisadas.

Fonte: Medicina na emergência, 2020.

Outro instrumento para rastreamento de sepse em pacientes com suspeita de infecção são os critérios de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS). A presença de duas das quatro variáveis que compõe esse escore, são um indicativo de sepse (Tabela 3).

Tabela 3 - Critérios SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica)

Critérios SIRS
Temperatura menor que 36°C ou maior que 38°C;
Frequência respiratória acima 22 ipm;
Frequência cardíaca acima 90 bpm;
Leucócitos menor que 4.000 ou maior que 12.000 ou maior que 10% em bastões.

Fonte: Medicina na emergência, 2020.

Exames laboratoriais podem ser úteis para determinar o foco infeccioso e verificar a evolução dos pacientes. Exames recomendados incluem os níveis de lactato sérico, contagem de leucócitos, concentrações plasmáticas de proteína C-reativa ou pró-calcitonina, proteínas da coagulação, gasometria arterial, glicemia, creatinina e volume urinário (Tabela 4).

A coleta da hemocultura é importante para definir o agente etiológico. Devem ser colhidos pelo menos dois pares de hemoculturas de sítios diferentes, com volume de sangue suficiente, de modo a garantir maior sensibilidade<sup>1,2,8,16,18</sup>.

A determinação do lactato sérico é obrigatória nos casos suspeitos de sepse e a hiperlactemia, nesses casos, traduz hipoperfusão. Esse estado de baixo débito pode ser agravado pelas perdas secundárias ao extravasamento capilar característico dos quadros sépticos devido ao aumento de mediadores inflamatórios. Assim, há comprometimento da perfusão tecidual e redução da oferta de oxigênio aos tecidos.

Em pacientes sépticos há aumento do metabolismo anaeróbico e, em consequência, altos níveis de lactato, sendo considerado aumentado entre 1,6 e 2,5 mmol/L segundo pontos de corte de estudos recentes<sup>1,2,8,16,18</sup>.

Nova mensuração entre duas e quatro horas está indicada para acompanhamento do quadro, entretanto está em igualdade ao parâmetro do tempo de enchimento capilar para avaliação da perfusão tecidual<sup>1,2,8,16,18</sup>.

Habitualmente, ocorre leucocitose com aumento do número de bastonetes (>10%) e linfopenia para combater o agente infeccioso<sup>1,2,8,16,18</sup>.

A proteína C reativa é uma proteína produzida pelo fígado que, geralmente, está aumentada quando existe algum tipo de processo inflamatório ou infeccioso no organismo, sendo um dos primeiros indicadores a estar alterado no exame de sangue nessas situações<sup>1,2,8,16,18</sup>.

Durante o processo inflamatório, o endotélio se torna pró-coagulante e ocorre deposição de fibrina e geração de trombose na microcirculação levando a disfunção orgânica. Esse quadro denomina-se coagulação intravascular disseminada (CIVD). O coagulograma se mostra alterado, com alargamento do tempo de tromboplastina parcial e redução da atividade de protrombina. Há a queda abrupta da contagem de plaquetas, com manutenção dos níveis ainda normais ou franca plaquetopenia, com clara correlação prognóstica. Esse comprometimento é secundário tanto ao consumo exacerbado como à redução da produção de plaquetas secundária à disfunção da medula e diminuição da produção de trombopoetina. Mesmo com o quadro clínico resolvido, a plaquetopenia ainda pode persistir por três ou quatro semanas, até retornar aos valores basais<sup>1,2,8,16,18</sup>.

A glicemia está acima dos valores basais como uma resposta do organismo ao estresse. Assim, há o aumento da aptidão do organismo em combater o micróbio invasor. Em pacientes com sepse, inicia-se o uso de insulina quando dois níveis consecutivos de glicose no sangue forem >180 mg/dL, que deve ser o nível máximo preconizado. Os valores de glicose no sangue devem ser monitorados a cada 1 a 2 horas até a estabilização dos valores de glicose e das taxas de infusão de insulina e, após isso, a cada 4 horas<sup>1,2,8,16,18</sup>.

A excreção de urina é um bom indicador da perfusão renal pois a hipotensão diminui o fluxo renal causando sua lesão. A dosagem da urina deve ser mensurada e deve ser observado



quando sua dosagem for < 0,5 mL/kg/hora ou anúria pois pode indicar falência renal. Outro marcador é a creatinina. Sua elevação (acima de 0,5 mg/dl) pode sinalizar insuficiência renal iminente<sup>1,2,8,16,18</sup>.

Tabela 4 - Exames laboratoriais

Hemograma completo	Proteína C-reativa	Pró-calcitonina plasmática	Tempo de protrombina	Tempo de tromboplastina parcial ativada	Glicemia	Lactato sérico	Creatinina
Contagem de leucócitos acima de 12.000/ml ou abaixo de 4.000/ml; Contagem de leucócitos normais com mais de 10% de formas imaturas; Contagem de plaquetas Abaixo de 100.000/ml.	Valores acima de 2 desvios-padrão do valor normal.	Valores acima de 2 desvios-padrão do valor normal têm sensibilidade e especificidade de 71% para sepse bacteriana.	INR acima de 1,5. Podem ocorrer grandes aumentos na CIVD.	Valores acima de 60 segundos.	Indicada intervenção com insulina se valores acima de 180 mg/dl.	Valores entre 28,8 e 45,0 mg/dl são associados com pior prognóstico.	Valores acima de 0,5 mg/dl.

Fonte: Medicina na emergência, 2020.

### Diagnóstico diferencial

São diversas as enfermidades que fazem parte do diagnóstico diferencial de sepse ou choque séptico, dentre as quais podemos citar doenças cardiovasculares, pulmonares, abdominais, neurológicas e metabólicas. Das doenças cardiovasculares podem ser choque cardiogênico, infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca descompensada. Das doenças pulmonares podem ser Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ou embolia pulmonar. Das doenças abdominais pode ser a pancreatite aguda ou úlceras intestinais. Das doenças neurológicas podem ser hemorragia subaracnóidea ou encefalopatia. Das doenças metabólicas podem ser intoxicação aguda, anafilaxia e insuficiência adrenal<sup>11</sup>.

### Tratamento

Uma vez diagnosticada a sepse ou choque séptico, as condutas terapêuticas devem ser adotadas imediatamente para alcançar resultados favoráveis para o paciente. Deve-se considerar a admissão na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), ressuscitação inicial, pressão arterial média, drogas vasoativas, avaliação de possível infecção, escolha e tempo do antibiótico, ventilação protetora na síndrome do desconforto respiratório agudo, profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV) e controle da glicemia.

A admissão na UTI é sugerida em até 6 horas após o diagnóstico. Quanto menor o tempo de transferência, melhor o prognóstico do paciente<sup>7,8,21</sup>.

A ressuscitação inicial é crucial para a reversão e melhora da hipoperfusão tecidual. Indica-se o uso de, no mínimo, 30 mL/kg de cristaloides intravenoso (cristaloides balanceados ou solução salina)<sup>8,21</sup>.

O lactato sérico é um importante biomarcador de hipóxia e disfunção tecidual, mas não é medida direta da perfusão tecidual, visto que é evidência de estresse celular e deve ser utilizado para acompanhar a hipotensão refratária. Os níveis normais desse marcador não são atingíveis em todos os pacientes com choque séptico, mas há estratégias de ressuscitação que reduzam o lactato aos valores próximos do normal. Visto isso, o nível de lactato sérico deve ser interpretado considerando o contexto clínico do paciente e deve-se levar em conta outras causas de elevação desse marcador.

Ademais, não se recomenda a terapia com bicarbonato de sódio pois não houve qualquer diferença nas variáveis hemodinâmicas ou nos requisitos de uso de vasopressores<sup>8,21</sup>.

Quando a monitorização hemodinâmica avançada não está disponível, podem ser utilizadas medidas alternativas de perfusão dos órgãos para avaliar a eficácia e segurança da administração de volume. Temperatura das extremidades, livedo e tempo de enchimento capilar (TEC) foram validados e mostraram ser sinais reprodutíveis de perfusão tecidual com bom valor de acurácia.

É importante ressaltar que a estratégia de ressuscitação que visa normalização de TEC é mais eficaz do que estratégia de ressuscitação que busca a normalização ou redução dos níveis de lactato. No entanto, esta abordagem deve ser acrescida de uma avaliação cuidadosa, frequente e abrangente do paciente para prever ou reconhecer a sobrecarga de fluidos precocemente<sup>8,21</sup>.

Para adultos com choque séptico em uso de drogas vasopressoras, recomenda-se meta inicial de pressão arterial média (PAM) próxima de 65 mmHg quando comparada às metas mais elevadas de PAM. Preconiza-se, nesse contexto, o uso de noradrenalina como agente de primeira escolha<sup>8,21</sup>.

As culturas microbiológicas de rotina apropriadas devem ser obtidas antes de iniciar a terapia antimicrobiana em pacientes com suspeita de sepse e choque séptico quando não resulte em atraso substancial no início do tratamento com antimicrobianos (ou seja, < 45 min). Contudo, deve-se descontinuar os antimicrobianos se a síndrome não infecciosa (ou síndrome infecciosa que não se beneficie com os antimicrobianos administrados) for demonstrada ou fortemente suspeitada<sup>8,21</sup>.

Em relação ao tempo do antibiótico, deve-se analisar a presença do choque séptico e se há sepse confirmada ou provável (Tabela 5)<sup>8,21</sup>.

Tabela 5 - Etapas do tratamento

	<b>Choque presente</b>	<b>Choque ausente</b>
<b>Sepse confirmada ou provável</b>	Administração de antibiótico imediatamente e, preferencialmente, dentro da primeira hora após o reconhecimento.	Administração de antibiótico imediatamente e, preferencialmente, dentro da primeira hora após o reconhecimento.
<b>Sepse possível</b>	Administração de antibiótico imediatamente e, preferencialmente, dentro da primeira hora após o reconhecimento.	Avaliação rápida de causas infecciosas e não infecciosas de doença aguda dentro de 3 horas. Administração de antibiótico em 3 horas se a preocupação com a infecção persistir.

Fonte: Evens et al., 2021.

Quanto a escolha de medicamentos se há alto ou baixo risco de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA): recomenda-se o uso de antimicrobianos empíricos com cobertura para MRSA. A não cobertura em um paciente com MRSA pode ser prejudicial, mas cobertura desnecessária em um paciente sem MRSA também pode causar danos. Assim, deve-se incluir a avaliação de testes de swab nasal para suspender a terapia para MRSA quando não for necessária<sup>8,21</sup>.

Em relação aos microrganismos multirresistentes, em pacientes com alto risco é recomendado uso de 2 agentes para Gram negativos com objetivo de tratar empiricamente e aumentar a probabilidade de cobertura adequada. Em contraponto, pacientes com baixo risco recomenda-se 1 agente único para tratamento empírico<sup>8,21</sup>.

O uso de terapia antifúngica empírica é recomendado em pacientes com alto risco de infecção fúngica, enquanto sugere-se evitar se o risco for baixo<sup>8,21</sup>.

Mediante presença de ventilação protetora na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) induzida por sepse, deve-se utilizar ventilação com baixo volume corrente (valor próximo de 6 mL/kg). Além disso, recomenda-se o uso de meta de limite superior para pressões de platô de 30 cmH<sub>2</sub>O<sup>8,21</sup>.

A heparina de baixo peso molecular está indicada como profilaxia devido ao aumento do risco do desenvolvimento de tromboembolismo pulmonar<sup>8,21</sup>.

Para pacientes com sepse ou choque séptico, é necessário iniciar a terapia com insulina com níveis de glicose  $\geq$  180 mg/dL. Após o início da terapia, o intervalo terapêutico adotado como alvo de valores de glicemia é 144 a 180 mg/dL<sup>4,8,21</sup>.

Apesar da expressiva produção de conhecimento acerca da fisiopatologia e do tratamento, a sepse ainda permanece uma entidade de difícil manejo clínico. As possíveis intervenções na resposta inflamatória e na coagulação - com o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade, bem como melhorar o prognóstico da sepse - têm sido extensamente investigadas. Não se pode minimizar, entretanto, o necessário pleno cuidado ao paciente. De fato, na atualidade, o diagnóstico precoce - a partir de uma elevada suspeição clínica - e o tratamento adequado - incluindo-se todos os aspectos mencionados - permanecem como a melhor garantia de boa evolução dos sujeitos vitimados pela sepse.

## Referências

1. Alencar JCG. et al. Sepsis. Medicina de emergência. 13.ed. São Paulo: Manole, 2019.
2. Almeida NRC. et al. Análise de tendência de mortalidade por sepse no Brasil e por regiões de 2010 a 2019. Revista de Saúde Pública. 2022;56. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056003789>.
3. Bone RC. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest. 1992;101(6). <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>.
4. Branco RG. et al. Controle glicêmico e terapia insulínica em sepse e doença crítica. Jornal de Pediatria. 2007, 83. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572007000700003>.
5. Carneiro A.P.R. et al. Protocolo gerenciado de sepse e seus respectivos resultados em um hospital privado na cidade do Rio de Janeiro. Enfermagem Brasil. 2018;7(2).
6. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. Immunity. 2014;40(4). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.04.001>.
7. Santos AM dos et al. Sepse em adultos na unidade de terapia intensiva: características clínicas/Sepsis in adult patients in the intensive care unit: clinical characteristics. Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2016;61(1).
8. Evans L et al. Campanha de Sobrevivência à Sepse: Diretrizes Internacionais para o Manejo da Sepse e Choque Séptico 2021. Critical Care Medicine. 2021;49(11).
9. Freitas MFA. et al. Fatores associados ao desenvolvimento de sepse em pacientes internados em terapia intensiva cirúrgica: estudo retrospectivo. Ciência, Cuidado e Saúde. 2021;20.
10. Hanauer MC et al. Protocolo de sepse: uma necessidade da unidade oncológica. SEPE-Seminário de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFFS. 2017(1).
11. Harpaz R et al. Prevalence of immunosuppression among US adults, 2013. JAMA. 2016;316(23). <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16477>.
12. Hotchkiss RS et al. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nature Reviews Immunology. 2013;13(12). <https://doi.org/10.1038/nri3552>.
13. Iwashyna TJ *et al.* Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. Journal of the American Geriatrics Society. 2012,60(6).
14. Lins ANS *et al.* Perfil epidemiológico das internações por sepse no Brasil entre 2017 e 2021. Research, Society and Development. 2022;11(11). <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i11.34048>.

15. Lobo SM et al. Mortality due to sepsis in Brazil in a real scenario: the Brazilian ICUs project. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2019;31(1). <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190008>.
16. Oliveira CQ et al. *Yellowbook: fluxos e condutas da medicina interna*. São Paulo: SANAR, 2017.
17. Reiner GL et al. Desfecho clínico e fatores associados ao óbito em pacientes com sepse internados em unidade de terapia intensiva. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2020;49(1).
18. Rhee C et al. Regulatory mandates for sepsis care - reasons for caution. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(18). <https://doi.org/10.1056/NEJMp1400276>.
19. Shankar-Hari M et al. Assessment of definition and clinical criteria for septic shock. *JAMA*. 2016, 315(8). <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>.
20. Singer M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8). doi: 10.1001/jama.2016.0287.
21. Viana RAPP, Machado FR, Souza JLA de. Sepse, um problema de saúde pública: a atuação e colaboração da enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença. São Paulo: Coren-SP. 2020;1(1).

## **Punção de Acesso Venoso Central**

*Poliana Custódio Zampollo, Mario Lúcio Marques Leal*

### **Resumo**

A punção de acesso venoso central é um procedimento cirúrgico de emergência ou eletivo<sup>1</sup> realizado em grandes veias como as jugulares, subclávias e femorais para a administração de nutrição parenteral e medicamentos vasopressores, monitoramento hemodinâmico, coleta de exames e terapias extracorpóreas (hemodiálise, plasmaférese) principalmente<sup>1</sup>. A escolha do local de acesso depende de fatores que envolvem o quadro clínico do paciente, a experiência do profissional, juntamente com a disponibilidade de equipamentos e de uma rede multiprofissional integrada<sup>3</sup>. As complicações relacionadas à cateterização venosa central incluem inadvertida punção arterial, pneumotórax, hemotórax, quilotórax, tamponamento cardíaco, infecções, embolia e hidrotórax<sup>3</sup>. Esse procedimento deve ser realizado para uso a curto prazo e também demanda uma cooperação maior entre médicos e enfermeiros, em virtude da exposição do paciente a quadros infecciosos adjacentes<sup>3</sup>.

### **Introdução**

Um cateter venoso central (CVC) é um dispositivo de canulação que é inserido em uma grande veia central (normalmente a jugular interna, subclávia ou femoral) e avançado até que o lúmen terminal resida dentro da veia cava inferior, veia cava superior ou átrio direito (idealmente, o dispositivo não deve adentrar o átrio direito pelo risco de complicações, principalmente as arritmias<sup>1</sup>). Esses dispositivos e as técnicas empregadas para colocá-los são sinônimos dos termos "linha central" ou "acesso venoso central"<sup>2</sup>. Diversas técnicas de acesso foram desenvolvidas para variadas indicações, incluindo diálise, administração de nutrição parenteral total, plasmaférese, monitoramento hemodinâmico, administração de medicamentos e para auxiliar em outras intervenções mais complexas, como introdução de marcapasso transvenoso<sup>2</sup>. Grande parte das linhas centrais são cateterizadas hoje através da técnica de Seldinger, na qual a veia central é puncionada com uma agulha de pequeno calibre, um fio-guia é canulado para manter um trato através da veia, e, então, o cateter é inserido sobre o fio, antes de removê-lo<sup>3</sup>. O objetivo deste capítulo é expor as indicações, contraindicações, técnica, complicações e manejo de cateteres venosos centralmente posicionados.

## **Anatomia e fisiologia**

Existem três principais locais de acesso para a colocação de cateteres venosos centrais (CVC): a veia jugular interna, a veia femoral comum e as veias subclávias<sup>2</sup>.

Compreender a anatomia relevante e as estruturas adjacentes é crucial ao colocar um CVC. A decisão de onde colocar uma linha central geralmente é baseada em parâmetros clínicos, bem como na experiência e preferência individual do médico. Cada local anatômico tem vantagens e desvantagens relativas, e é improvável que um local seja a melhor escolha diante de tantos pacientes<sup>2</sup>.

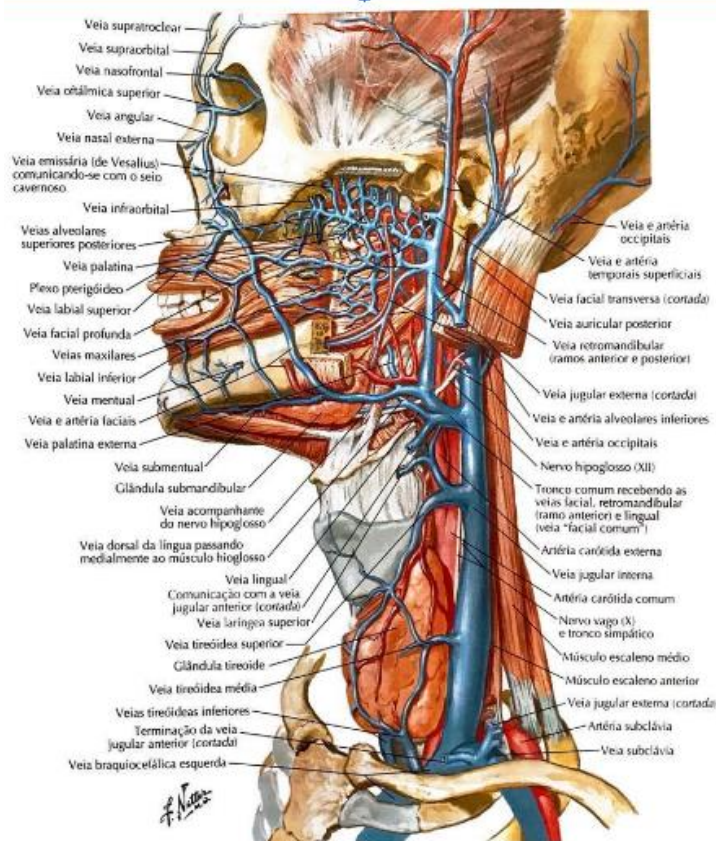
A veia jugular interna (VJI) é frequentemente escolhida por sua anatomia confiável, acessibilidade, baixas taxas de complicações e capacidade de empregar orientação por ultrassom durante o procedimento<sup>1,2</sup>. O cenário clínico de cada paciente pode indicar o melhor lado de acesso, principalmente diante acometimentos como trauma, câncer de cabeça e pescoço ou a presença de outros dispositivos invasivos, mas muitos médicos preferem a VJI direita que, em comparação com a esquerda, forma um caminho mais direto para a veia cava superior (VCS) e para o átrio direito<sup>2</sup>. Também é mais larga em diâmetro e mais superficial, portanto, presumivelmente, mais fácil de canular<sup>2</sup>. A VJI está localizada em posição ântero-lateral à artéria carótida comum, tipicamente na porção superior do triângulo criado pelas duas cabeças do músculo esternocleidomastóideo (ECM) e a clavícula<sup>2</sup>. A veia jugular interna se une à veia subclávia para formar a veia braquiocefálica<sup>5</sup>. (Observar Figura 1)

Anatomicamente, a veia subclávia (VSC) ocorre bilateralmente e é uma continuação da veia axilar (uma continuação da veia braquial) de cada extremidade superior. Na borda lateral da primeira costela, a veia axilar torna-se a veia subclávia, onde passa sobre a costela no sulco da veia subclávia. Essa veia continua abaixo da clavícula em direção à fúrcula esternal até que na borda medial do músculo escaleno anterior se une à veia jugular interna e se torna a veia braquiocefálica. Também é importante notar que o ápice pleural do pulmão se situa inferiormente à face medial da veia subclávia. O ápice pleural do lado esquerdo geralmente se projeta mais superiormente do que o direito, levando a um risco aumentado de pneumotórax no acesso central pelo lado esquerdo. O ducto torácico também termina na junção da veia subclávia esquerda e da veia jugular interna. Isso é pertinente quando relacionado ao acesso venoso subclávio porque representa outra área de lesão potencial. Uma vantagem do acesso do lado esquerdo é a curva de varredura mais fácil da veia braquiocefálica esquerda que leva à veia cava superior localizada no mediastino direito<sup>4</sup>. (Observar Figura 2)



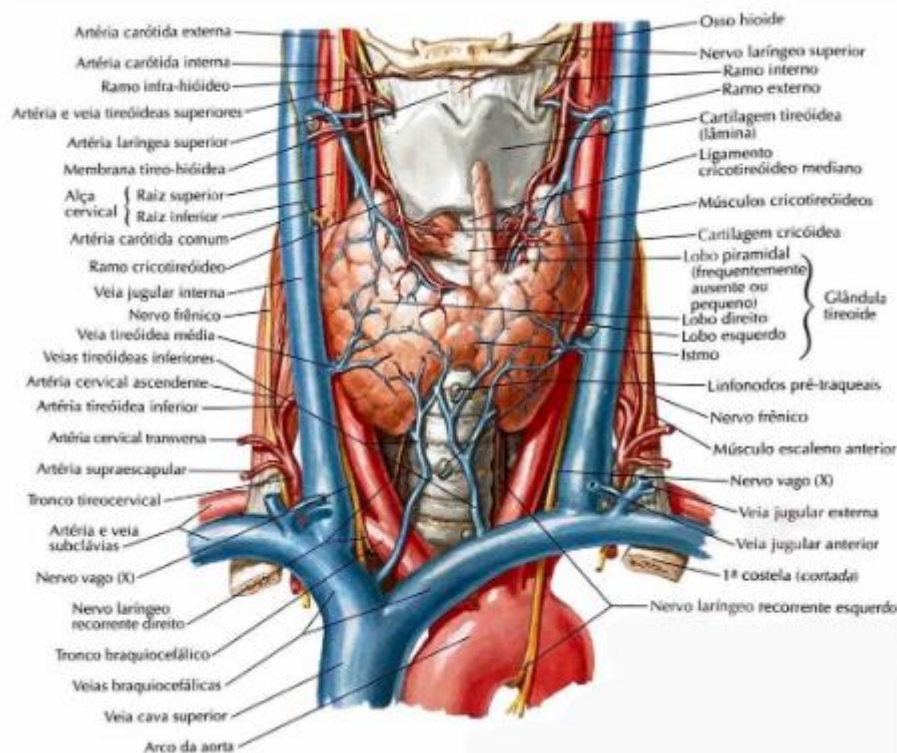
Embora os métodos para orientação por ultrassom (US) tenham sido documentados, o acesso pela VSC geralmente é realizado sem orientação por US em uma técnica guiada por pontos de referência. Os dados sugerem que a orientação por US pode reduzir as taxas de punção arterial, pneumotórax e lesão do plexo braquial; no entanto, muitos médicos ainda se sentem mais confortáveis com a colocação guiada por pontos de referência para cateteres venosos centrais subclávios. Porém, vale lembrar que, na disponibilidade da técnica guiada por US, recomenda-se que seja utilizada de forma preferencial<sup>1</sup>. A veia SC pode ser acessada acima ou abaixo da clavícula, embora o método infraclavicular seja mais comumente empregado. A abordagem supraclavicular oferece um ponto de referência bem definido para inserção no ângulo formado entre a clavícula e o músculo esternocleidomastóideo, uma distância menor da punção até a veia e um caminho mais reto até a VCS, com menos proximidade do pulmão<sup>2</sup>.

Figura 1 - Veias das regiões oral e faríngea (prancha 73)



Fonte: Netter, Frank H. Atlas de anatomia humana. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

Figura 2 - Vista anterior do pescoço: destaque para veias braquiocéfálicas, jugular interna e subclávia (prancha 76)

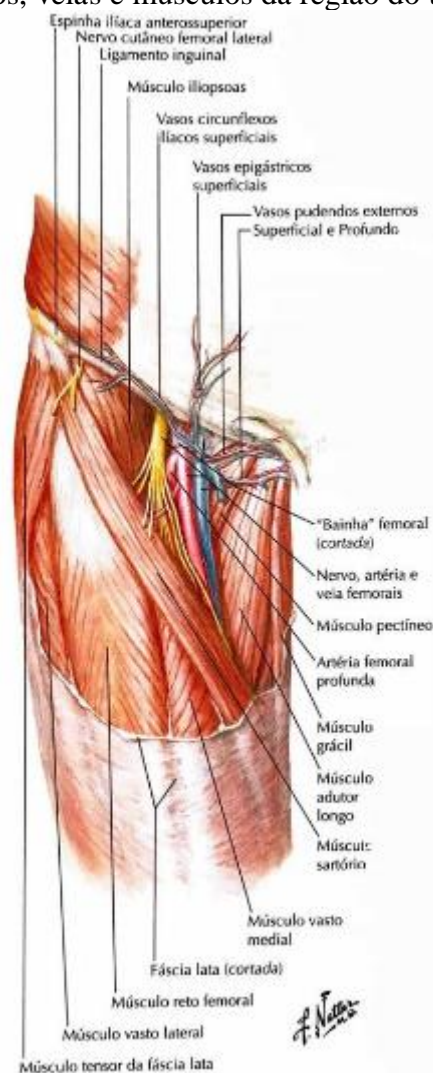


Fonte: Netter, Frank H. Atlas de anatomia humana. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

O sítio femoral, às vezes, é preferível em pacientes criticamente enfermos porque a virilha está livre de outros equipamentos e dispositivos de ressuscitação que podem ser necessários para monitoramento e acesso às vias aéreas<sup>2</sup>. O acesso venoso central na veia femoral comum oferece a vantagem de ser um local facilmente compressível, o que pode ser útil em pacientes com trauma e/ou coagulopatias. Além disso, o pneumotórax iatrogênico, ou seja, aquele decorrente de complicações ou erro médico, não é uma preocupação. Os pacientes podem se sentir mais confortáveis com um CVC femoral porque permite movimento relativamente livre dos braços e pernas em comparação com outros locais. Ao contrário das linhas de acesso venoso central pelas VJI ou VSC, as linhas de acesso venoso central femoral não permitem a medição precisa da pressão venosa central (PVC), embora isso não seja importante em todos os cenários clínicos. A veia femoral comum está localizada dentro do triângulo femoral. Essa região é delimitada pelo adutor longo medialmente, pelo músculo sartório lateralmente e pelo ligamento inguinal superiormente. Existem considerações anatômicas importantes a serem lembradas ao acessar esse local específico. Enquanto no pescoço, a artéria carótida comum é medial à veia jugular interna, na perna, a artéria é lateral à veia. O mnemônico “NAVEL” é útil para lembrar a ordem das estruturas de lateral para medial: nervo femoral (N),

artéria femoral (A), veia femoral comum (V), "espaço vazio" ou canal femoral (E) e vasos linfáticos (L). É importante conhecer essa anatomia não apenas para a punção de linha venosa central guiada por pontos de referência, mas também porque algumas dessas estruturas também podem parecer semelhantes na ultrassonografia<sup>2</sup>. (Observar Figura 3)

Figura 3 - Artérias, nervos, veias e músculos da região do triângulo femoral (prancha 487)



Fonte: Netter, Frank H. Atlas de anatomia humana. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

## Indicações

As indicações para acesso venoso central são inúmeras e influenciadas por fatores situacionais, dentre as quais incluem:

- Necessidade de múltiplas infusões que podem ser incompatíveis com acesso intravenoso periférico, como vasopressores, nutrição parenteral total, quimioterapia e outros medicamentos cáusticos para veias periféricas<sup>2</sup>;

- Incapacidade de obter acesso venoso periférico em situações de emergência, como trauma e laceração de membros<sup>2</sup>;
- Início de terapias extracorpóreas, como hemodiálise, plasmaférese e terapia de substituição renal contínua<sup>2</sup>;
- Monitorização hemodinâmica, incluindo pressões venosas centrais<sup>2</sup>;
- Intervenções venosas, incluindo colocação de filtro na veia cava inferior, terapia trombolítica, estimulação cardíaca transvenosa e colocação de stent intravenoso<sup>2</sup>;
- Pacientes que precisam de coleta frequente de sangue, como em situações de cetoacidose diabética ou sangramento gastrointestinal<sup>5</sup>;
- Pacientes que precisam de soluções salinas hipertônicas com grandes quantidades de potássio ou cloreto de cálcio<sup>5</sup>.

#### Contraindicações

Existem contraindicações relativas e absolutas para a colocação de cateteres venosos centrais, as quais variam conforme o local de acesso, devendo ser avaliadas caso a caso<sup>2</sup>. Vale enfatizar que o sítio da VSC é contraindicado em pacientes coagulopatas, justamente pela dificuldade de manter uma pressão adequada sobre vasos de grande calibre que passam pela região mediante circunstâncias de punção arterial acidental. Além disso, o local da VJI pode ser relativamente contraindicado se um colar cervical estiver ocupando a área, ou se for exigido a admissão de outro procedimento mais emergencial. Da mesma forma, o sítio da veia femoral deve ser evitado para possibilitar intervenções como cateterismo cardíaco<sup>2</sup>. As contraindicações relativas podem ser anuladas pela urgência com que o cateter precisa ser obtido e, portanto, exigem observação cautelosa da condição patológica do paciente, juntamente com seu estado hemodinâmico<sup>2</sup>.

De modo geral, as principais contraindicações são apresentadas a seguir.

#### Contraindicações absolutas<sup>2</sup>:

- Infecção ativa da pele ou tecidos moles no local de acesso da linha central;
- Distorção anatômica decorrente de lacerações ou traumas;
- Lesão vascular proximal ou distal ao local de inserção do cateter.

#### Contraindicações relativas<sup>2</sup>:

- Coagulopatia e outros distúrbios hemorrágicos;
- Trombocitopenia, que reduz a taxa de plaquetas e agrava quadros de hemorragia;
- Paciente acordado não cooperativo;

- Distorção de pontos de referência por anomalias congênitas ou trauma;
- Obesidade mórbida.

## **Preparação**

A princípio, caso o paciente esteja acordado e consciente, os riscos e benefícios do procedimento devem ser especificados pelo médico e um consentimento por escrito deve ser emitido, conforme as regulamentações do atual Código de Ética Médica (Resolução CFM nº 2.217/2018). Antes de iniciar qualquer procedimento de intervenção, é apropriado que um “tempo limite” seja reservado para confirmar se você está com o paciente certo e se está realizando o procedimento no local adequado. São medidas simples e até mesmo consideradas banais, porém imprescindíveis para reduzir erros médicos. Uma vez que o local é confirmado, um antisséptico tópico, como clorexidina ou betadina, é aplicado na pele em círculos cada vez maiores. Lembre-se de deixar o antisséptico secar totalmente, justamente para potencializar a diminuição da contagem bacteriana no local. Depois de fixar a canulação, é comum lavar o lúmen do cateter venoso central com solução salina estéril para evitar a coagulação da luz do dispositivo. Essa etapa deve ser realizada antes e após a inserção<sup>3</sup>.

## **Equipamentos**

O kit de inserção do cateter venoso central, que geralmente é específico do fabricante, deve conter todo o equipamento necessário para a realização da técnica de Seldinger, incluindo um cateter venoso central, fio-guia, seringa, agulha introdutora, bisturi, sutura de nylon 3.0 e um dilatador de pele<sup>3</sup>.

Além disso, também são necessários outros materiais citados a seguir.

Produtos não estéreis:

- Touca de cirurgião<sup>2</sup>;
- Máscara de proteção<sup>2</sup>.

Produtos estéreis:

- Equipamento de proteção individual, incluindo luvas e bata<sup>2</sup>;
- Panos estéreis para criar uma barreira de proteção de equipamentos e materiais contra contaminação<sup>2</sup>;
- Gaze (4x4)<sup>2</sup>;
- Swabs de clorexidina ou agente antisséptico similar<sup>2</sup>;

- Cobertura de sonda de ultrassom estéril com gel de ultrassom estéril<sup>2</sup>;
- Biopatch<sup>2</sup>;
- "Luer locks" ou tampas de cateter para cada lúmen<sup>2</sup>.

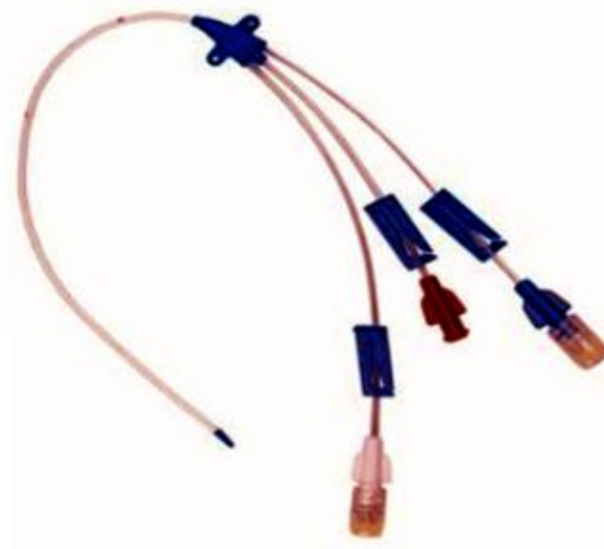
Kit de cateter venoso central geralmente inclui:

- Cateter venoso central (lúmen triplo, lúmen duplo ou lúmen único de grande calibre)<sup>2</sup>; (Observar Figura 4)
- Agulha introdutora de calibre 18, com uma seringa<sup>2</sup>;
- Bisturi de lâmina nº 11<sup>2</sup>;
- Fio-guia<sup>2</sup>;
- Venodilatador<sup>2</sup>;
- Material de sutura (geralmente sutura de nylon 3.0)<sup>2</sup>;
- Bloqueio salino (o número depende do tipo de dispositivo)<sup>2</sup>;
- Lidocaína a 1% sem vasoconstritor, agulha de calibre pequeno (calibre 25 ou 27) e seringa<sup>2</sup>;
- Máquina de ultrassom com transdutor linear de alta frequência<sup>2</sup>.

Também é recomendável que a equipe que irá realizar o procedimento atente-se aos protocolos institucionais do hospital, averiguando se algum item adicional específico é necessário, como esponjas antibióticas, por exemplo<sup>3</sup>.

Se for usada uma técnica guiada por ultrassom, uma tampa de sonda ou capa estéril também deve estar disponível<sup>3</sup>.

Figura 4 - Linha central triplo lúmen. Imagem de S Bhimji MD



## **Técnica**

Duas técnicas de punção de acesso venoso central são mais consagradas na prática médica: técnica de punção guiada por ultrassonografia e por pontos de referências anatômicas.

A princípio, o paciente deve ser posicionado em Trendelenburg para a punção da VJI, ou plano para veia femoral comum ou acesso subclávio. Dependendo da anatomia do paciente, uma almofada pode ser colocada sob a coluna vertebral, o que facilitará a inserção da agulha e a dilatação da VSC<sup>2</sup>.

Após a conclusão da preparação, os seguintes passos devem ser seguidos para realização da técnica de punção guiada por ultrassonografia (Observar Figura 5):

Sob orientação ultrassonográfica, identifique a veia (verifique se o vaso é compressível e, em caso de dúvida, verifique o fluxo doppler colorido) e use lidocaína a 1% sem vasoconstritor para anestésiar a pele e o tecido subcutâneo (em pacientes acordados)<sup>2</sup>.

Ainda sob orientação de ultrassom, use a agulha localizadora com uma seringa de 10 cc acoplada, em um ângulo de 45-90 graus, avance a agulha pela pele, mantendo pressão negativa na seringa até que apareça um flash de sangue venoso escuro. Certifique-se de manter a visualização dinâmica da ponta da agulha conforme ela entra no vaso<sup>2</sup>.

Depois de aspirar o sangue venoso, estabilize a agulha com a mão dominante, desconecte a agulha da seringa e passe o fio-guia pela agulha. O fio deve avançar facilmente. Se houver alguma resistência, você pode não estar no vaso, pode haver uma obstrução distal ao local de entrada ou a ponta em j do fio pode estar avançando retrógrada. Tente remover o fio e voltar a colocá-lo. Se o fio entrar no átrio direito, a ectopia pode ser apreciada. Caso a telemetria demonstre qualquer ectopia ou arritmia, o fio deve ser imediatamente puxado para trás até que a arritmia seja resolvida. Normalmente, o fio não precisa ser puxado completamente<sup>2</sup>.

Quando o fio estiver a 15 cm (três marcas de hachura), estabilize o fio entre duas ou mais pontas dos dedos e retire a agulha tomando cuidado para não sustentar uma picada de agulha inadvertidamente. Nunca solte o fio!<sup>2</sup>

Uma vez que a agulha foi removida, observe o vaso com ultrassom em ambos os planos transversal e longitudinal. O fio deve ser visualizado dentro do lúmen do vaso. Se você não vir o fio dentro do lúmen, não prossiga para a próxima etapa. Se você não tiver certeza de que o fio está no lúmen do vaso, remova o fio, mantenha a pressão no local e tente novamente obter acesso ao vaso com a agulha localizadora ou mude para um local anatômico diferente<sup>2</sup>.

Uma vez verificado que o fio está dentro do lúmen do vaso, “pré-carregue” o dilatador no fio-guia e passe-o em direção à junção da pele e do fio. Deixe aproximadamente 2-3 cm

entre o dilatador e a borda da pele. Use o bisturi para criar um pequeno corte na pele deslizando a extremidade inclinada da lâmina do bisturi ao longo do fio para fazer uma incisão na pele com aproximadamente 0,5 cm de largura e metade da profundidade da lâmina do bisturi. Remova o bisturi e introduza o dilatador na incisão. O pré-carregamento do dilatador minimiza a perda de sangue e melhora a facilidade de inserção<sup>2</sup>.

Segurando o dilatador na porção média, aplique uma pressão suave e constante, às vezes com um leve movimento de torção, para dilatar o tecido mole e permitir a passagem do cateter venoso central. Aproximadamente 1/3 a 1/2 do comprimento do dilatador precisará ser inserido no espaço da pele/tecido mole. Isso depende do local anatômico, bem como do tipo específico de cateter venoso central. Cateteres de diálise exigirão vários estágios de dilatação com dilatadores cada vez maiores e potencialmente múltiplos usos de um bisturi para alargar a incisão<sup>2</sup>.

Remova o dilatador e coloque uma gaze estéril sobre o local para manter a esterilidade e minimizar o sangramento. Novamente, em nenhum momento o executor do procedimento deve perder o controle do fio-guia.

Passe o cateter venoso central sobre o fio-guia. Deslize o fio-guia ligeiramente para fora da pele para ajudar a controlar o fio-guia enquanto avança o cateter.

Segurando a parte distal do cateter venoso central, insira-o lentamente através do lúmen do vaso até que o hub proximal esteja adjacente ao local de inserção. Durante todo este processo, certifique-se sempre de que uma mão está segurando o fio-guia. Assim que o cateter estiver totalmente inserido, o fio-guia pode ser puxado suavemente pela porta distal (geralmente marrom)<sup>2</sup>.

Usando uma seringa, aspire o sangue e remova o ar de cada uma das portas e lave com solução salina estéril. “Luer locks” podem ser anexados ao final de cada porta antes ou depois desta etapa<sup>2</sup>.

O cateter venoso central deve ser suturado no local com duas suturas, um bio-patch deve ser colocado entre o hub do cateter e a pele e um curativo oclusivo estéril deve ser colocado sobre o local de entrada do cateter/pele. Cortinas estéreis e produtos não cortantes sujos devem ser descartados em lixeiras de risco biológico. Todos os perfurocortantes devem ser descartados em local apropriado. O paciente deve ser recolocado em uma posição de conforto e o profissional de procedimentos deve verificar se a linha está posicionada adequadamente dentro de uma veia central<sup>2</sup>.

Além da orientação dinâmica por ultrassom, existem três métodos para garantir que um cateter venoso central seja inserido corretamente. Uma gasometria venosa pode ser obtida



da porta distal da linha central, uma radiografia de tórax pode ser realizada e uma pressão venosa central pode ser obtida da porta distal. A gasometria e a pressão venosa central (PVC) são opcionais, mas uma radiografia de tórax deve ser realizada em todas as inserções de CVC nas veias JI e SC, tanto para confirmar a colocação quanto para verificar se não ocorreram complicações (como pneumotórax iatrogênico). A radiografia deve demonstrar a ponta distal da linha venosa central na veia cava superior (acesso pelas VSC ou VJI) ou na veia cava inferior (acesso pela veia femoral)<sup>2</sup>.

Figura 5: Punção por via posterior da veia jugular interna direita com auxílio do ultrassom. No detalhe, imagem ultrassonográfica da punção mostrando a extremidade da agulha (seta) no interior da veia. VJI: veia jugular interna; ACC: artéria carótida comum.



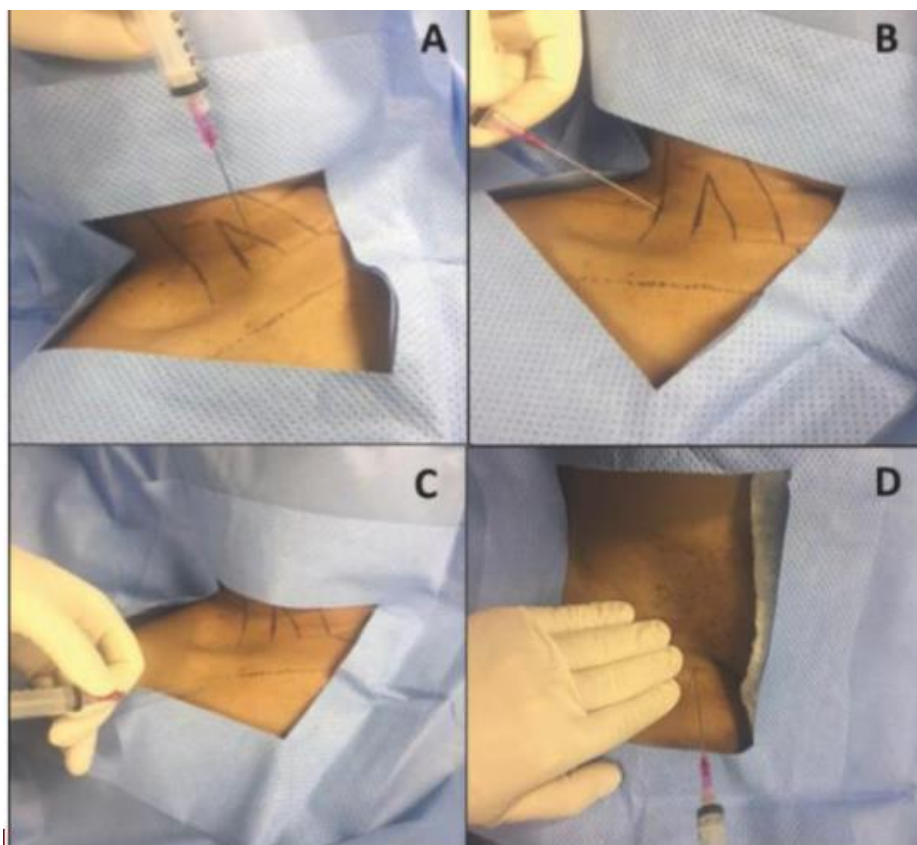
Fonte: Antonio Eduardo Zerati, Nelson Wolosker *et al.* Cateteres venosos totalmente implantáveis: histórico, técnica de implante e complicações. *J Vasc Bras.* 2017 Apr.-Jun.; 16(2):128-139 [SciELO Brasil] <https://doi.org/10.1590/1677-5449.008216>

Por sua vez, a técnica de punção de acesso venoso central guiada por pontos de referências anatômicas pode ser melhor compreendida relendo o tópico Anatomia e fisiologia deste capítulo, juntamente com a descrição da Figura 6. (Observar Figura 6)

Com o uso da técnica guiada por referências anatômicas, frequentemente, há necessidade de múltiplas tentativas de punção venosa, por vezes, em diferentes sítios anatômicos, expondo o paciente a possíveis infecções e traumas mecânicos iatrogênicos. Além

disso, complicações como punção de artérias adjacentes à veia alvo, ocorrência de sangramento e hematoma local, não são incomuns<sup>12</sup>.

Figura 6 - Técnicas de punção das veias profundas mais frequentemente utilizadas para inserção de cateteres venosos. (A) Punção anterior da veia jugular interna (VJI). Entrada entre os ventres do músculo esternocleidomastoideo, com agulha inclinada a 45° em direção ao mamilo ipsilateral; (B) Punção posterior da VJI. Agulha introduzida em direção medial, abaixo do ramo clavicular do músculo esternocleidomastoideo; (C) Punção infraclavicular da VSC com entrada entre os terços médio e lateral da clavícula; (D) Punção da veia femoral realizada medialmente ao local onde é palpado o pulso arterial femoral.



Fonte: Antonio Eduardo Zerati, Nelson Wolosker et al. Cateteres venosos totalmente implantáveis: histórico, técnica de implante e complicações. J Vasc Bras. [Internet] 2017 Apr.-Jun.; 16(2):128-139. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.008216>

## Complicações

Inúmeras complicações podem ocorrer durante e após a colocação de um cateter venoso central, dentre as quais podemos listar:

#### Complicações do procedimento<sup>2</sup>:

- Arritmias devido à irritação do fio-guia nos átrios ou ventrículos;
- Punção arterial acidental;
- Punção pulmonar com ou sem pneumotórax resultante;
- Sangramento com formação de hematoma que pode obstruir as vias aéreas;
- Lesão traqueal;
- Embolia aérea durante punção venosa ou remoção do cateter;
- Derrame pericárdico/tamponamento;
- Lesão nos nervos;
- Perda do fio-guia dentro da veia.

#### Complicações pós-procedimento<sup>2</sup>:

- Infecções bacterianas ou fúngicas;
- Estenose da veia central;
- Trombose;
- Sangramento tardio em paciente coagulopata.

É válido ressaltar alguns apontamentos: durante qualquer cateterização que aborda veias subclávias, jugular interna ou femoral, recomenda-se que o paciente esteja em monitoramento cardíaco contínuo para observar qualquer arritmia que possa indicar colocação profunda ou irritação do miocárdio pelo fio-guia, pois, casos raros, mas bem documentados, de arritmias cardíacas fatais, incluindo assistolia, foram constatados. Juntamente a isso, se o paciente estiver acordado, um exame neurológico é recomendado para avaliar possível lesão de nervo periférico. Também é imprescindível a observação de hematomas, que pode ser realizada clinicamente ou com o auxílio da ultrassonografia, embora a radiografia de tórax tenha sido considerada o padrão-ouro para avaliação da colocação de cateter e suas complicações. No entanto, a ultrassonografia pode ser melhor recomendada para avaliar o pneumotórax, uma vez que, em pacientes submetidos à colocação de cateter venoso central, que geralmente ficam em decúbito dorsal, o ar pode não ser tão facilmente visto em uma radiografia de tórax, além de que a ultrassonografia também permite a avaliação rápida de derrame pericárdico e de expansão de hematomas no local da colocação<sup>1,3</sup>.

## **Implicações clínicas**

Quando realizada corretamente, a inserção de um cateter venoso central é segura, eficaz e potencialmente salvadora de vidas. No entanto, certas precauções clínicas devem estar na mente do médico ao realizar este procedimento<sup>2</sup>.

Ao utilizar o sítio de punção das veias JI ou SC para acesso, certifique-se de obter uma radiografia ou uma ultrassonografia de tórax imediatamente após a colocação do cateter para garantir que não haja pneumotórax e que o acesso termine na veia cava superior. Além da evidência radiológica e do ultrassom, podem ser solicitadas a medição da PVC e a análise de uma gasometria venosa<sup>2</sup>.

Se houver uma tentativa fracassada no local da veia JI e precisar buscar acesso em outro sítio, a subclávia ipsilateral é preferida, devido ao risco de pneumotórax bilateral com tentativa da veia jugular interna contralateral. Pode-se antecipar essa possibilidade limpando e preparando o local das veias JI e SC ao lado do procedimento<sup>2</sup>.

As veias jugular interna, subclávia e femoral apresentam maiores taxas de sucesso e menos complicações quando o acesso é realizado com ultrassom<sup>2</sup>.

O médico deve manter o fio-guia sempre seguro enquanto estiver inserido nos tecidos do paciente, pois o fio pode migrar para o ventrículo direito ou veia cava inferior, levando a procedimentos invasivos adicionais para recuperação do fio<sup>1</sup>.

Nunca use força excessiva durante qualquer parte deste procedimento. Isso levará a danos às estruturas locais<sup>2</sup>.

## **Equipe multiprofissional**

O médico bem preparado e experiente pode puncionar um cateter venoso central com pouca ou nenhuma assistência, entretanto, é aconselhável ter um enfermeiro presente durante o procedimento para confirmar a remoção do fio e documentar isso no prontuário, além, claro, de auxiliar na execução do procedimento<sup>3</sup>.

A inspeção diária do local de acesso e a permeabilidade do dispositivo devem ser realizadas durante as rondas de enfermagem, junto com a desinfecção com antissépticos de entradas de injeção, hubs de cateteres e conectores sem agulha; os conjuntos de administração intravenosa devem ser trocados regularmente; o local deve ser verificado quanto a sangramento, formação de hematoma e sinais de celulite, que incluem eritema, drenagem purulenta e/ou calor<sup>10</sup>.

Os curativos devem ser trocados se estiverem visivelmente sujos. Isso deve ser realizado com técnica estéril adequada. É importante ressaltar que qualquer manipulação do local do cateter deve ser feita usando um procedimento estéril. Uma touca, máscara e luvas estéreis devem ser usadas para minimizar a infecção. O local deve ser limpo com antissépticos aprovados, deixado secar, e um curativo oclusivo estéril deve ser substituído<sup>10</sup>.

Nas rondas da equipe interprofissional, deve haver uma discussão diária sobre a indicação ou não do cateter venoso central. Se considerado desnecessário para tratamento adicional, o cateter venoso central deve ser removido rapidamente<sup>2</sup>.

## Referências

1. Leal MLM, Loyola ABAT, Hueb AC, Silva JD da, Mesquita M, Paiva LF de et al. Fixation of the short-term central venous catheter. A comparison of two techniques. *Acta Cir Bras* [Internet]. 2017Aug;32(8):680-90. Available from: <https://doi.org/10.1590/s0102-865020170080000010>.
2. Kolikof J, Peterson K, Baker AM. Central Venous Catheter. 2022 May 15. In: StatPearls [PubMed]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32491730.
3. Leib AD, England BS, Kiel J. Central Line. 2021 Jul 31. In: StatPearls [PubMed]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30137796.
4. Deere M, Singh A, Burns B. Central Venous Access of The Subclavian Vein. 2022 May 4. In: StatPearls [PubMed]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29489182.
5. Mendenhall BR, Wilson C, Singh K, Dua A, O'Rourke MC. Internal Jugular Vein Central Venous Access. 2022 May 1. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]; 2022 Jan-. PMID: 28613791.
6. Castro D, Martin Lee LM, Bhutta BS. Femoral Vein Central Venous Access. 2022 May 16. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [Internet] 2022 Jan-. PMID: 29083581.
7. Moore KL, Dalley AF. *Anatomia orientada para a clínica*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
8. Netter FH. *Atlas de anatomia humana*. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
9. Dangelo JG, Fattini CA. *Anatomia humana sistêmica e segmentar*. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2007.
10. Zerati A. E., Wolosker N. et al. Cateteres venosos totalmente implantáveis: histórico, técnica de implante e complicações. *J Vasc Bras*. [Internet] 2017 Apr.-Jun.; 16(2):128-139 Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.008216>.
11. Perin DC, Erdmann AL, Higashi GD, Sasso GT. Evidence-based measures to prevent central line-associated bloodstream infections: a systematic review. *Rev Lat Am Enfermagem*. [Internet] 2016 Sep 01;24.
12. Graham AS, Ozment C, Tegtmeier K, Lai S, Braner DA. Videos in clinical medicine. Central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2007;356(21).

# **Obesidade**

*Maíra Pinto Lessa, Karen Luiza de Oliveira, Renato de Rezende Gama Veiga*

## **Resumo**

A obesidade é considerada pela Organização Mundial de Saúde como um dos mais graves problemas de saúde pública do mundo<sup>1</sup>. A etiologia desta enfermidade crônica é complexa, multifatorial, e está associada ao estilo de vida, a fatores comportamentais, ambientais e emocionais, além das causas genéticas<sup>2</sup>. Alguns dos sintomas que os pacientes portadores de obesidade estão sujeitos são: dispneia, devido à pressão do peso abdominal sobre os pulmões; algia, principalmente nas costas, pernas, joelhos e ombros, devido ao excesso de esforço que o corpo faz para suportar o peso; dificuldade de locomoção; dermatites; infecções fúngicas; acantose nigricans, principalmente pescoço, axilas e virilhas, causada pela resistência insulínica e impotência ou infertilidade<sup>3</sup>. O diagnóstico e o tratamento dessa patologia se baseiam em alcançar a perda de peso e mantê-lo a longo prazo, melhorando as comorbidades e evitando complicações futuras para obter uma melhora na qualidade e expectativa de vida.

## **Introdução**

Com as transformações ocorridas nas últimas décadas, devido às mudanças nos hábitos de vida da população, o país enfrenta dificuldades com o aumento de peso na população e com o frequente crescimento do sedentarismo. Consequentemente, houve um crescimento de inúmeras doenças, dentre elas, principalmente, a obesidade. As modificações derivadas de mudanças nos hábitos alimentares e da falta de atividade física, são influenciadas pela disponibilidade de alimentos com alto valor energético e pelo aumento do sedentarismo. Todavia, a prevalência dos fatores de risco varia de acordo com as características genéticas e ambientais da população, principalmente dos hábitos de vida decorrentes da alimentação, da prática regular de atividade física, entre outros<sup>4</sup>.

A obesidade é uma doença multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal em um nível que compromete a saúde dos indivíduos, acarretando prejuízos tais como alterações metabólicas, dificuldades respiratórias e do aparelho locomotor. Sendo está um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de inúmeras doenças não transmissíveis, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão e acidente vascular

cerebral, bem como vários tipos de câncer. Estudos epidemiológicos recentes mostram uma tendência de aumento de peso da população tanto de países desenvolvidos quanto de países em desenvolvimento<sup>1</sup>. No ano de 2022, 9% dos jovens brasileiros com idade entre 18 e 24 anos possuíam índice de massa corporal (IMC) igual ou maior que 30, o que configura obesidade. Já em 2023, esse percentual saltou para 17,1%, caracterizando um aumento de 90%<sup>5</sup>.

O diagnóstico dessa patologia é realizado por um parâmetro estipulado pelo Ministério da Saúde, conhecido como índice de massa corporal (IMC), obtido por meio da relação entre o peso corporal e a estatura. Considera-se sobrepeso quando esta acima de 25 Kg/m<sup>2</sup> e obesidade se o IMC for maior ou igual a 30 Kg/m<sup>2</sup>. A classificação da obesidade é feita da seguinte forma: Grau I: IMC entre 30 e 34,9; Grau II: IMC entre 35 e 39,9 e Grau III: IMC acima de 40Kg/m<sup>2</sup><sup>6</sup>. O seu tratamento se baseia em múltiplas abordagens, sendo necessário um acompanhamento e apoio multiprofissional.

## **Epidemiologia**

De acordo com os dados do Ministério da Saúde, obtidos a partir de um levantamento realizado em 2023, apontam que a obesidade atinge 6,7 milhões de pessoas no Brasil. O número de pessoas com obesidade grau III, atingiu 863.086 pessoas no ano de 2022<sup>7</sup>. Em 2021, a obesidade foi responsável por 2,8 milhões de mortes por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) nas Américas. Estima-se que metade da população brasileira urbana tenha sobrepeso ou obesidade. Atualmente, a obesidade está presente em aproximadamente 22% dos adultos e a tendência é de agravamento progressivo, indicando que mais de 30% das mulheres e 20% dos homens brasileiros tenham obesidade em 2025<sup>8</sup>.

## **Etiologia**

A etiologia da obesidade é multifatorial a qual está relacionada a fatores comportamentais, ambientais e genéticos. Ainda assim, atualmente, é muito persistente a ideia de que o excesso de peso é apenas uma escolha pessoal. Diante do exposto, a obesidade pode ser dividida em obesidade sindrômica e obesidade não sindrômica (monogênica e poligênica)<sup>12</sup>.



## **Obesidade monogênica**

A obesidade monogênica está associada às mutações na via de sinalização melanocortina que incluem também mutações no gene da leptina. É de conhecimento científico que o adipócito desempenha um papel endócrino importante na produção de hormônios que controlam os centros de regulação de energia no hipotálamo. A leptina que é secretada pelo adipócito age estimulando os neurônios produtores de pro-opiomelanocortina, que por sua parte é clivada produzindo o hormônio estimulador do melanócito, potente do receptor da melanocortina (MC4R). Quando esse receptor está ligado ao agonista, as vias neurais anorexigênicas, que diminuem o apetite são estimuladas. Já as vias orexigênicas, que estimulam o apetite, sofrem inibição da proteína relacionada com o agouti (agouti-related protein), que é antagonista do MC4R. Além disso, pode existir pacientes com deficiência parcial ou total de leptina e defeito no receptor causando resistência à leptina. Essas alterações genéticas monogênicas estão associadas com hipogonadismo hipogonadotrófico, hiperfagia e obesidade grave na infância<sup>12</sup>.

## **Obesidade poligênica**

A obesidade poligênica possui grande influência genética, concedendo a certas pessoas uma susceptibilidade de fatores genéticos que se inter-relacionam de maneira complexa. De acordo com estudos, foram identificados centenas de genes que se expressam de forma diferente em resposta à dietas ricas em gorduras. Além de que com a piora progressiva dos fatores ambientais, como o meio ambiente dos países ocidentais, hábitos de vida, hábitos alimentares com alto consumo calórico e valor nutricional ruim associados ao sedentarismo e inatividade física corroboram para o desenvolvimento de casos de obesidade no país<sup>12</sup>.

## **Obesidade síndrômica**

As síndromes genéticas que possuem associação com a obesidade são resultantes de defeitos de um gene único – a síndrome de Prader-Willi (SPW) e a síndrome de Bardet-Biedl (SBB). A maioria dos casos se apresenta com um padrão de herança do tipo autossômico recessivo. A SPW é caracterizada por retardo constitucional, hipogonadismo, disfunção hipotalâmica e obesidade grave hiperfágica. Nesse caso, a expressão do gene depende do progenitor de origem, ocorrendo na ausência de uma expressão normal dos genes da região

cromossômica 15q11-q13. A SBB é uma doença genética descrita por obesidade, retinopatia pigmentada, polidactilia, retardo mental, hipogonadismo e manifestações renais. Mutações em sete diferentes loci já foram identificadas, sendo denominados genes da SBB 1 a 7. Sendo a mutação mais comum é a do gene SBB1 localizado no 11q13<sup>12</sup>.

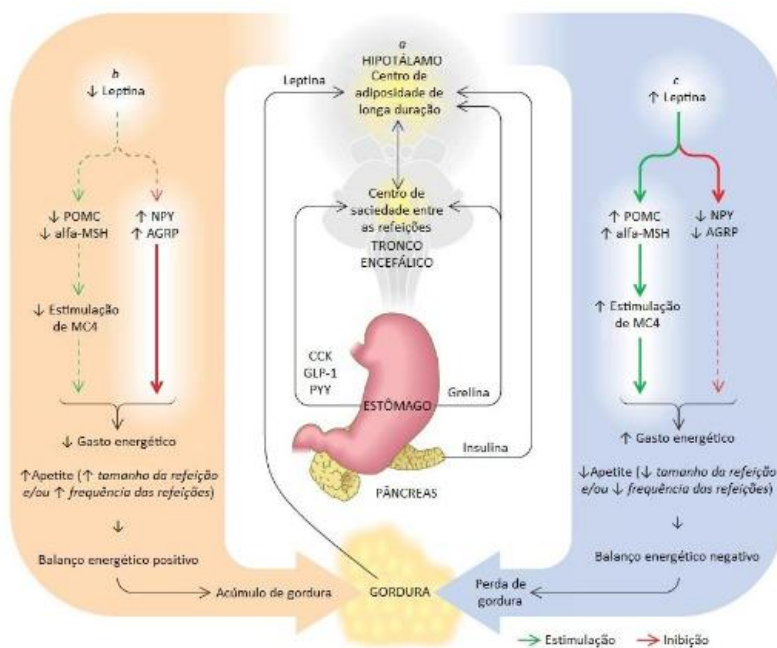
### **Fisiopatologia**

A fisiopatologia da obesidade passa por diferentes sistemas, sendo complexa e multifatorial, resultante do controle inapropriado do balanço energético. Os mecanismos que levam ao ganho de peso indesejado e dos sistemas contrarregulatórios que restauram a perda de peso estão envolvidos na fisiopatologia desse processo. Todavia, este sistema simples falha em incorporar aquilo que hoje são conhecidos como sistemas homeostáticos complexos, permitindo, então, a instalação da doença.

Os centros hipotalâmicos são responsáveis por controlar a homeostasia energética a longo prazo e percebem as reservas adiposas por meio dos níveis circulantes de leptina e insulina. Os sinais de saciedade (reguladores a curto prazo ou entre as refeições) oriundos do intestino são retransmitidos através do tronco encefálico para o hipotálamo, onde são integrados aos sinais que refletem as reservas de gordura corporal. A leptina, um hormônio secretado por células adiposas e de modo diretamente proporcional à massa adiposa total, é transportada através da barreira hematoencefálica e possui receptores junto aos núcleos hipotalâmicos que controlam o apetite e o gasto energético, por meio de uma via estimulação alternativa que envolve a produção de pró-opiomelanocortina (POMC) e alfa-melanocortina (alfa-MSH) e atua inibindo a produção de neuropeptídeo Y (NPY) e de proteína agouti-relacionada (AGRP). A alfa-MSH liga-se ao receptor de melanocortina-4 (MC4), que inibe o apetite e aumenta o gasto energético. O NPY e a AGRP estimulam o apetite e, ao mesmo tempo, diminuem o gasto energético. Quando os níveis de leptina diminuem diante da perda de peso resultante da restrição calórica, ou quando os níveis de leptina aumentam com um excesso de alimentação, a sinalização alterada junto aos centros hipotalâmicos centrais passa a ser integrada a outros sinais de entrada, como por exemplo, insulina, grelina, polipeptídeo Y, com intuito de converter os sistemas que fazem o peso corporal voltar aos níveis basais. Sendo assim, a maioria dos pacientes falha em sustentar uma perda de peso prolongada apenas com a restrição calórica, devido à ativação destes sistemas de contrarregulação e da ação destes na promoção de um equilíbrio energético positivo. Neste modelo homeostático de regulação do peso, a obesidade primária resulta da diminuição da sinalização de leptina para os centros centrais ocasionando

uma resistência à leptina, com uma conseqüente descompensação do ganho de peso que eventualmente restabelecer a homeostasia energética em um ponto de ajuste de peso corporal e a um nível sanguíneo de leptina maiores, de modo análogo à elevação dos níveis de insulina que ocorre na compensação da resistência adquirida à insulina<sup>13</sup>.

Figura 1 - Mecanismo hormonal da fisiopatologia



Fonte: Purnell, Jonathan Q. MedicinaNET, 2013.

### Quadro clínico

Deve-se enfatizar os antecedentes pessoais, familiares e socioculturais do paciente e determinar o momento do início de ganho de peso e seu curso clínico, fatores desencadeantes e de manutenção, hábitos nutricionais, atividade física, estilo de vida e aspectos psicológicos. Além disso, a busca por sintomas sugestivos de doenças endócrinas, o uso de medicamentos para perda de peso e presença de fatores de risco associados são extremamente úteis no manejo do paciente<sup>9</sup>. O exame físico deve ser completo, buscando sinais indicativos de doenças associadas à obesidade. Ademais, medidas de peso e altura (para cálculo do IMC), de circunferências (cintura e quadril) e de pressão arterial, entre outras, são imprescindíveis<sup>9</sup>. Dentre os sintomas comuns encontrados em pacientes portadores de obesidade são: dispnéia, devido à pressão do peso abdominal sobre os pulmões; algias, principalmente nas costas, pernas, joelhos e ombros, devido ao excesso de esforço que o corpo faz para suportar o peso;

dificuldade de locomoção; dermatites e infecções fúngicas, acantose nigricans, principalmente pescoço, axilas e virilhas, causada pela resistência insulínica e impotência ou infertilidade<sup>3</sup>.

### **Diagnóstico diferencial**

#### **Hipotireoidismo**

O hipotireoidismo é comum na população em geral e pode estar presente em um paciente obeso, contudo a perda de peso mencionada após a reposição hormonal tireóidea é insignificante. Entretanto, a restauração da condição eutireoidiana em seguida ao tratamento do hipotireoidismo pode resultar em um significativo ganho de peso (1,5 a 5,4 kg). Este ganho de peso não é considerado uma consequência adversa do tratamento, e sim uma restauração do peso perdido na condição hipermetabólica<sup>15</sup>.

#### **Síndrome de Cushing**

Essa síndrome causa hipercortisolemia que resulta no ganho de peso indesejado. Contudo, deve-se considerar um limiar baixo para avaliação desta doença quando os pacientes apresentam ganhos de peso consideráveis em períodos de tempo curtos, especialmente quando acompanhados de hipertensão, diabetes, depressão e enfraquecimento muscular<sup>14</sup>.

### **Tratamento**

A obesidade constitui-se em condição médica crônica de etiologia multifatorial, o que requer tratamento de múltiplas abordagens. O seu objetivo é alcançar a perda de peso e mantê-lo a longo prazo, melhorando as comorbidades e evitando complicações futuras para obter uma melhora na qualidade e expectativa de vida. Entre os recursos disponíveis, estão: orientação dietética, a programação de atividade física, o uso de fármacos antiobesidade e cirurgia bariátrica constituem os seus principais pilares.

#### **Intervenção nos hábitos de vida**

O tratamento de doentes com IMC entre 25 e 26,9 kg/m se inicia com um plano alimentar personalizado, dieta hipocalórica equilibrada combinada com exercício físico em um mínimo de 150 min por semana (30 min diários, 5 dias/semana). Este tratamento será a base

para pacientes com IMC superior a 27kg/m<sup>2</sup>. O planejamento dietético baseia-se no estabelecimento de hábitos e práticas relacionados à escolha dos alimentos, comportamentos alimentares, adequação do gasto energético e redução da ingestão energética que terão que ser incorporados a longo prazo. A composição ideal de dieta para perda e manutenção de peso é ainda desconhecida. Sabe-se, no entanto, que dietas drasticamente alteradas nas proporções de nutrientes podem ser perigosas e não são mais efetivas a médio e longo prazo na manutenção de perda de peso. Além disso, a atividade física isoladamente não é um método muito eficaz para perda de peso, porém facilita o controle de peso a longo prazo e melhora a saúde geral do indivíduo<sup>10-11</sup>.

### **Tratamento farmacológico**

Atualmente, os medicamentos aprovados para obesidade são: Sibutramina, Orlistate, Fentermina mais Topiramato, Naltrexona mais Bupropiona, Liraglutida, Semaglutida e Tirzepatide. A farmacoterapia desses fármacos pode influenciar a absorção de gordura (orlistat), na recaptação de dopamina e noradrenalina no sistema nervoso central (bupropiona) e bloquear os receptores opioides (naltrexona), agindo assim no loop POMC, ou pode aumentar a saciedade e diminuir a fome por meio da estimulação do glucagon-like peptídeo-1 receptores (liraglutida). A semaglutida é um GLP1 que foi previamente aprovado para tratamento de DM2 em uma dose subcutânea semanal de 1,0 mg e aprovado para controle de peso crônico em uma dose semanal de 2,4 mg. O Tirzepatide é um agonista duplo dos receptores GLP1 e GIP aprovado mais recentemente, sendo o de maior potência. A Sibutramina é um inibidor de recaptação de dopamina e noradrenalina que é aprovado apenas no Brasil para o uso na obesidade, de alta eficácia<sup>10-11</sup>

### **Cirurgia Bariátrica**

Para pacientes obesos que não conseguem perder peso satisfatoriamente por meio de ajuste de estilo de vida e terapia farmacológica, a cirurgia bariátrica tornou-se a opção terapêutica mais eficaz para alcançar efeitos de perda de peso excelentes e duradouros e reduzir as comorbidades relacionadas à obesidade. A cirurgia bariátrica é recomendada para indivíduos com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> com doenças metabólicas; acima de 35 kg/m<sup>2</sup> com comorbidades como hipertensão arterial e diabetes, sendo considerada como principal opção terapêutica para indivíduos com IMC >40 kg/m<sup>2</sup><sup>10-11</sup>.

## Referências

1. World Health Organization. Obesity. Obesity and overweight. Geneva, 9 jun. [Internet] 2021. [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. World Health Organization. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity.
3. Hospital Israelita Albert Einstein. Obesidade. Sintomas e Tratamento. [Internet] [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/obesidade>.
4. Obesidade e Sedentarismo como Fatores de Risco Cardiovascular. [Internet] [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/artigos/ccs/obesidade\\_sedentarismo\\_fatores\\_risco\\_cardiovascular.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/artigos/ccs/obesidade_sedentarismo_fatores_risco_cardiovascular.pdf).
5. Canal Saúde Fiocruz. Obesidade entre Jovens de 18 a 24 Anos Subiu 90% em um Ano. [Internet] [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: <https://www.canalsaude.fiocruz.br/noticias/noticiaAberta/obesidade-entre-jovens-de-18-a-24-anos-subiu-90-em-um-ano30062023>.
6. Orientações para a Coleta e Análise de Dados Antropométricos. [Internet] [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: [https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes\\_coleta\\_analise\\_dados\\_antropometricos.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf).
7. Hospital Pilar. Cresce o Número de Obesos no País. Blog do Hospital Pilar. [Internet] [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: <https://blog.hospitalpilar.com.br/todos/cresce-o-numero-de-obesos-no-pais/>.
8. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Dia Mundial da Obesidade 2022: Acelerar a Ação para Acabar com a Obesidade. [Internet] [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>.
9. Nonino-Borges CB, Borges RM, Santos JE dos. Tratamento clínico da obesidade. Medicina (Ribeirão Preto) 2006; 39(2): 246-252.
10. Leite FR, Queiroz AT, Sousa MR de, Maia LM de O. Uma abordagem geral da obesidade e seu tratamento. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2023 maio;23(5).
11. Tavares T, Nunes M, Santos M. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. Revista Médica de Minas Gerais. [Internet] [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: [rmmg.org/artigo/detalhes/371](http://rmmg.org/artigo/detalhes/371).
12. Coutinho W, Etiologia da Obesidade: artigo de revisão, Nescon Universidade Federal de Medicina. [Internet] [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/1564.pdf>.

13. Kishore MG, Corby KM, Hans-Rudolf Berthoud, Steven B. Heymsfield, Obesidade. Fisiologia e Manejo, Journal of the American College of Cardiology, portuguese edition. [Internet] [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: <https://jacc.elsevier.pt/pt-obesidade-fisiopatologia-e-manejo-articulo-XY735109718629043>.
14. Tavares AB, Júnior Vicente L da S, Tabet ALO. Obesidade e hipercortisolismo: armadilhas no diagnóstico, Revista Hupe, Universidade Estadual do Rio de Janeiro. [Internet] [Citado 30 dez 2021] Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/viewFile/9804/8767>.
15. Hoogwerf BJ, Nuttall FQ. Long-term weight regulation in treated hyperthyroid and hypothyroid subjects. Am J Med [Internet] 1984 [Citado 30 dez 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6731468/>.

## **Insuficiência Adrenal**

*Fernanda Moraes Ramos, Renato de Rezende Gama Veiga*

### **Resumo**

A Insuficiência Adrenal (IA) é um distúrbio caracterizado pela disfunção no córtex da glândula suprarrenal responsável pela produção do hormônio cortisol, podendo afetar também a produção da aldosterona. Essa condição pode ser fatal, considerando a grande importância desses hormônios na regulação do metabolismo e da regulação hidroeletrolítica. A IA é uma condição rara, com poucos dados epidemiológicos, que pode ser classificada em primária quando a disfunção é na própria glândula, secundária quando o defeito está na hipófise, ou terciária quando o defeito está localizado no hipotálamo. Devido as suas implicações clínicas, a insuficiência adrenal requer um diagnóstico precoce e preciso, assim como a investigação da etiologia, para estabelecer melhores parâmetros e tratamento para o portador dessa síndrome.

### **Introdução**

A Insuficiência Adrenal é a incapacidade do córtex da glândula adrenal de produzir os hormônios glicocorticoides e mineralocorticoides, que atuam regulando diversas funções cardiovasculares, imunológicas e metabólicas<sup>1</sup>.

A IA pode ser classificada de três formas, primária, secundária ou terciária. A insuficiência primária, foi descrita por Thomas Addison em 1855 ficando conhecida como doença de Addison, na qual a disfunção está na própria glândula. Já a secundária e a terciária, se unem e formam a IA central, possuindo como causas uma disfunção na hipófise ou no hipotálamo. No entanto, somente na IA primária encontramos deficiência de mineralocorticoides<sup>1</sup>. O tratamento se baseia na simulação da síntese endógena dos glicocorticoides, variando dose de acordo com o tipo de fármaco escolhido, área de superfície corporal e via para aplicação.

Apesar dos poucos casos, 4 casos por ano a cada 1 milhão de pessoas, ficar atento ao diagnóstico é crucial, visto que seus sintomas são inespecíficos e podem se assemelhar a infecções, além de tratar de uma condição potencialmente fatal.



## Epidemiologia

A IA primária é uma condição rara, sem casos notificados no Brasil, já na Europa vem apresentando uma crescente de 39 a 221 casos por 1.000.000 habitantes devido principalmente a doenças autoimunes, alguns dados seguros de saúde da Alemanha também relatam uma prevalência, principalmente no sexo feminino. Nos Estados Unidos e na Europa, a adrenalite autoimune é responsável por cerca de 70% a 90% dos casos, seguida por doenças infecciosas (como tuberculose), adrenalectomia, neoplasia e várias doenças genéticas<sup>2</sup>.

No Brasil, um estudo realizado em São Paulo demonstrou que a etiologia autoimune é a mais prevalente (39%), seguida de paracoccidiodomicose (28%), tuberculose (11%) e adrenoleucodistrofia (7,3%)<sup>3</sup>. Outra etiologia importante e crescente de IAP é a relacionada ao uso de medicamentos, como hemorragia adrenal relacionada à anticoagulação; inibição da síntese de cortisol por etomidato; e aumento do catabolismo do glicocorticoide por anticonvulsivantes – como fenitoína ou fenobarbital – ou por antibióticos, como rifampicina.<sup>2</sup>

Já a IAC, apresentou 150-280 casos/milhão de habitantes e também afeta mais mulheres que homens, com pico de incidência ao redor dos 60 anos. Entretanto, estimar a incidência no caso da insuficiência secundária é inadequado, visto que pode variar conforme o critério utilizado, além de não considerar a quantidade de pacientes que morreram sem serem diagnosticados, o que se justifica devido ao quadro clínico inespecífico dessa síndrome<sup>3</sup>.

Quanto a classificação de risco para insuficiência adrenal secundária ao uso de glicocorticoides (por supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal), podemos dividi-la em baixo, médio e alto risco:

Baixo risco: pacientes que realizaram uso de corticoide em dose alta por mais de duas semanas, ou, que realizaram o uso de corticoide inalatório em doses baixas a moderadas por mais de 6 meses, ou que não fizeram o desmame adequado do corticoide por qualquer via de administração<sup>4</sup>.

Moderado risco: Pacientes sem sintomas que usaram corticoide por qualquer via de administração, por tempo prolongado e suspenderam seu uso há menos de um ano (especialmente se o corticoide foi utilizado por curtos períodos). Pacientes que fizeram uso de corticoides sistêmicos (inclui administração oral, intravenoso ou intramuscular) por tratamento diário com dose de corticoide equivalente à prednisona  $\geq 5$ mg por 2- 4 semanas (adultos); ou Tratamento diário com PED  $< 5$ mg ao dia (adultos); ou múltiplos tratamentos com corticoide diário, cada um com duração  $< 2$  semanas. Pacientes que fizeram uso de corticoide inalatório de dose baixa ou intermediária por 6 a 12 meses<sup>3</sup>.

Alto risco: Paciente com história de uso de corticoides e atualmente com crise adrenal. Pacientes com história de uso de corticoides e com aparência de Síndrome de Cushing. Para qualquer via de corticoide utilizada consideramos pacientes com história recente de corticoide exógeno e se apresentando com sinais e sintomas sugestivos de insuficiência adrenal (excluindo-se crise adrenal e aparência cushingoide); ou com uso concomitante de fortes inibidores da CYP3A4 (medicações que inibem o metabolismo do corticoide e fazem com que este circule mais tempo). Pacientes que fizeram uso de corticoides sistêmicos (inclui administração oral, intravenoso ou intramuscular) por tratamento diário com dose equivalente à prednisona  $\geq 5\text{mg}$  por  $> 4$  semanas (adultos); ou por uso prolongado de administração noturna. Aqueles que utilizaram corticoides inalatórios em uso de altas doses (independente da duração do tratamento) com risco maior para fluticasona; ou tratamento contínuo por  $> 12$  meses (independente da dose utilizada); ou uso concomitante de qualquer outro corticoide. Por fim, pacientes que consumiram corticoides intra-articulares por mais de dois meses (não há fortes evidências científicas, mas a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é comum por mais de dois meses após injeção)<sup>3</sup>.

## **Etiologia**

### **Insuficiência adrenal primária**

A doença de Addison é a principal representante da IA primária, ocasionando a atrofia do córtex da adrenal, resultante de um processo autoimune de lesão a glândula<sup>4</sup>. Porém existem outras causas, dividindo em adquiridas ou congênitas:

Causas adquiridas: Adrenalectomia bilateral, atrofia idiopática do córtex da adrenal, doenças granulomatosas (tuberculose, sarcoidose e hanseníase); doenças virais

(AIDS e citomegalovírus); micoses (paracoccidiodomicose, histoplasmose, criptococose, coccidiodomicose, blastomicose norte-americana); Fármacos: cetoconazol, mitotano, etomidato, aminoglutetimida, trilostano, rifampicina, fenobarbital, suramina, ciproterona); doenças infiltrativo-neoplásicas (metástases: pulmão, mama, rim, melanoma e linfomas); doenças infiltrativo-metabólicas (hemocromatose, amiloidose); hemorragia adrenal (traumatismo, cirurgia, uso de anticoagulantes, síndrome antifosfolípídica primária, septicemia, metástases, trauma ao nascimento)<sup>1</sup>.

Causas congênitas: Hiperplasia adrenal congênita; adrenoleucodistrofia; hipoplasia adrenal congênita (mutações no DAX-1; mutações no SF-1); deficiência familiar de

glicocorticoide; síndrome de Kearns-Sayre; síndrome de Smith-Lemli-Opitz e outras na síntese dos esteróis<sup>1</sup>.

### **Insuficiência adrenal secundária e terciária**

A IAC apresenta como causa mais comum o uso de glicocorticoides em doses muito elevadas, que inibem tanto o CHR como o ACTH. Logo, os sintomas aparecem logo após a parada brusca no uso desse medicamento, são devido a hipoatividade da adrenal pela inibição da hipófise, e não porque a suprarrenal está lesada<sup>6</sup>. Além desse mecanismo, esse quadro também pode resultar por: traumatismo craniano, necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan), apoplexia hipofisária, cirurgia, radioterapia, anorexia nervosa e tumores do terceiro ventrículo, bem como de qualquer doença tumoral, infecciosa ou infiltrativa que envolva a hipófise ou o hipotálamo<sup>1</sup>. Nesses casos, a deficiência de ACTH geralmente se associa à de outros hormônios hipofisários.

Já a deficiência congênita de hormônios hipofisários e ACTH, podem ser resultado de mutações nos fatores de transcrição envolvidos nos estágios iniciais do desenvolvimento hipofisário<sup>5</sup>. No caso, de deficiência isolada congênita de ACTH pode ser secundária a mutações do gene do TPIT, fator de transcrição necessário para a expressão do gene da pró-opiomelanocortina (POMC) e para a diferenciação terminal da linhagem corticotrófica<sup>6</sup>. Outra síndrome que pode ter como complicação a IA secundária e a de Prader Willi, foi notificado em cerca de 60% dos pacientes e esta relacionada com o hipopituitarismo<sup>1</sup>.

### **Fisiopatologia**

A glândula adrenal fica localizada acima dos rins e pode ser dividida em duas partes: córtex (externa) e medula (interna). O alvo da IA causa uma disfunção no córtex, parte responsável pela produção dos glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios. Ainda sobre a área cortical, ela representa 90% do peso da suprarrenal e ainda pode ser dividida em 3 zonas: glomerulosa (fonte da aldosterona), fasciculada (produz cortisol e corticosterona) e reticular (responsável pela síntese dos androgênios)<sup>1</sup>.

De início, o hipotálamo libera o CHR (hormônio liberador da corticotrofina) que irá sensibilizar a hipófise anterior para liberar o ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), que estimula a síntese dos glicocorticoides e androgênios adrenais. Esse sistema conhecido como eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, funciona por feedback negativo (retroalimentação);

quando o cortisol atinge valores plasmáticos elevados ele irá inibir a biossíntese e a liberação de CHR e ACTH<sup>1,2</sup>.

Esse processo de liberação de CHR em seguida do ACTH, segue um fluxo pulsátil, por meio do ritmo circadiano, através do núcleo supraquiasmático existente no hipotálamo<sup>5</sup>.

### **Insuficiência adrenal primária**

Na IA primária, há um comprometimento de cerca de 90% da glândula, o que repercute na queda de síntese hormonal. Com isso, a hipófise aumenta a produção de ACTH e de renina, na tentativa de recuperar os níveis de cortisol e aldosterona principalmente<sup>5</sup>.

A manifestação da IA pode ocorrer de forma aguda ou crônica, dependendo da velocidade com que a perda da produção hormonal ocorre. As manifestações da forma crônica podem ser inespecíficas, ocasionando o retardo no diagnóstico da doença. Frequentemente, o diagnóstico da IA é realizado durante uma crise addisoniana (IA aguda)<sup>2</sup>.

A crise addisoniana é ocasionada pela repentina falha na produção de esteroides adrenais (cortisol e aldosterona), que podem ser decorrentes de algum fator de estresse, como infecções, traumas, cirurgias ou outros fatores. Se a destruição glandular persistir mesmo sem o estresse as manifestações se mantem<sup>5</sup>.

### **Insuficiência adrenal secundária e terciária**

Na IA central há um defeito na produção de ACTH ou de CHR, que atuam no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, ela é mais comum que a primária e esta relacionada com o uso inadequado de glicocorticoides<sup>1,4</sup>.

O uso desses medicamentos em altas doses ou sem realização do desmame correto, causa um aumento do cortisol plasmático, o que afeta diretamente o sistema de retroalimentação. Dessa forma, a hipófise e o hipotálamo estarão constantemente sendo inibidos, resultando em atrofia das zonas fasciculada e reticulada produtoras da glândula adrenal. Diferentemente da IA primária, nesse caso não há alteração na zona glomerulosa, logo a produção de aldosterona se mantém intacta<sup>1</sup>.

## **Quadro clínico**

### **Crise addisoniana**

Durante a crise aguda fica mais fácil de realizar o diagnóstico, nesse momento o paciente irá apresentar: fraqueza intensa, desidratação, dor abdominal, vômitos, hipoglicemia, torpor, hiperpigmentação cutânea (achado mais comum) - por elevação da proopiomelanocortina que é clivada em ACTH e no hormônio estimulador de melanócitos (MSH) -, hipotensão postural e avidez por sal, causadas pela deficiência de mineralocorticoide ou hipoaldosteronismo e até coma<sup>1,2</sup>. A hiponatremia pode ocorrer na IAP e IAC, mas hipercalemia só ocorre na IAP por deficiência de mineralocorticoide<sup>2</sup>.

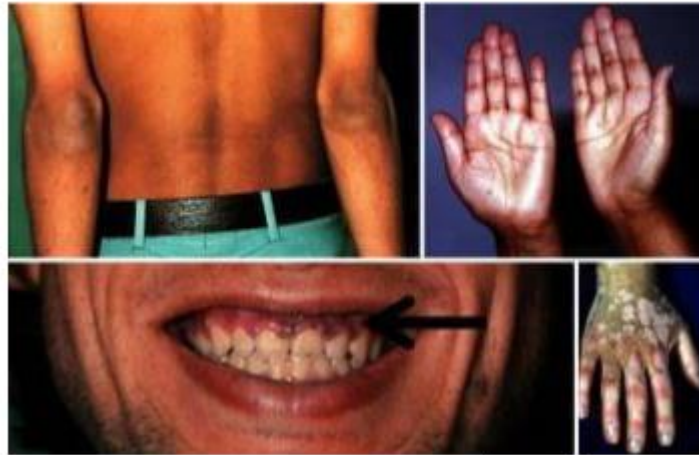
### **Insuficiência adrenal primária crônica**

Paciente apresentará principalmente perda ponderal, hipotensão ao se levantar, anorexia (que pode simular quadro de anorexia nervosa), amenorreia, astenia e distúrbios gastrointestinais. Quando a IA é de longa duração podem aparecer sintomas psiquiátricos como depressão ou psicose, em mulheres há casos com redução da libido e da pilificação axilar e pubiana, devido à queda na produção de androgênios. A hiperpigmentação cutânea também persiste no quadro crônico dessa doença<sup>2,3</sup>.

### **Insuficiência adrenal secundária e terciária**

Apesar de ser mais comum que a IAP, nesse quadro a uma dificuldade maior na realização do diagnóstico, o paciente irá apresentar sintomas semelhantes a insuficiência primária com exceção da hiperpigmentação cutânea e da desidratação, que costuma não ocorrer. Além disso, como citado anteriormente, na IAC não há lesão da zona reticular, não alterando os níveis de aldosterona, logo não há hipercalemia<sup>2,5</sup>.

Figura 1 - Hiperpigmentação cutânea (sinal mais comum da ia)



Fonte: MSD manual, doença addisoniana, 2022.

## Diagnóstico

Como citado anteriormente, ficar atento e realizar um diagnóstico preciso e precoce são cruciais na insuficiência adrenal. Para isso, em casos no qual o paciente apresenta febre, hiperpigmentação cutânea e distúrbios gastrointestinais é importante realizara a dosagem sérica de cortisol que, caso seja menor que 5 mcg/dL ( $< 138$  nmol/L) há confirmação de insuficiência adrenal e caso a dosagem se encontre normal, ainda há possibilidade de IA secundária. Além disso, outras anormalidades podem ser visualizadas no hemograma, como: anemia, linfocitose, basofilia, eosinofilia, uremia e acidose metabólica<sup>1,2,5</sup>.

Ainda há outros testes que podem ser realizados para distinguir IAP da IAS e da IAT, são eles:

- Teste de simulação do hormônio corticotrópico: serve para avaliar a capacidade da adrenal de sintetizar o cortisol, consiste na administração de ACTH sintético, com dosagem após 30 a 60 minutos do cortisol sérico<sup>6</sup>.
- Ressonância de sela túrcica: utilizado em casos de confirmação de IAS, para averiguar se há lesão ou atrofia da glândula suprarrenal<sup>6</sup>.
- Dosagem de anticorpos anticórtex adrenal: Utilizado em suspeitas de etiologia autoimune. Se positivo, o paciente deve ser testado para outras doenças autoimunes<sup>6</sup>.

- Teste de tolerância a insulina: o ACTH e o cortisol não aumentam em resposta a doses intravenosas regulares de insulina, suficientes para provocar redução da glicemia a um nível crítico. No entanto, esse teste traz risco de convulsão<sup>1</sup>.
- Teste de tolerância ao glucagon: os níveis de ACTH e cortisol plasmáticos não se alteram em resposta ao glucagon em pacientes com a insuficiência secundária<sup>1</sup>.
- Teste de metirapona: a metirapona pode bloquear um dos precursores do cortisol, para realização do exame, ela deve ser administrada durante a noite e no outro dia dosa-se o ACTH e o 1-desoxicortisol. Se não houver pico desses dois no exame, há confirmação de IAS<sup>1</sup>.
- Dosagem de ACTH: se acima de 2 vezes o limite superior de normalidade confirma causa primária. Enquanto normal, baixo ou pouco elevado confirma causa central.

### **Diagnóstico diferencial**

Para o diagnóstico diferencial, como citado anteriormente, a grande dificuldade dessa síndrome é sua semelhança com diversas patologias, o que dificulta seu diagnóstico. Logo, deve-se examinar qualquer dos pacientes que apresentam: fadiga, alterações gastrointestinais e distúrbios de hiperpigmentação. Verificar a dosagem sérica de cortisol, para identificar presença de insuficiência adrenal nesses pacientes, em que geralmente há desconfiança de infecções, neoplasias, ou doenças autoimunes, poderia reduzir substancialmente o número de mortes prematuras por IA<sup>6</sup>.

### **Tratamento**

O tratamento da insuficiência adrenal se baseia na simulação da produção endógena do glicocorticoide, as doses farmacológicas variam conforme, a via empregada, área de superfície corporal e o tipo de glicocorticoide<sup>5</sup>. Devido as diferenças expostas anteriormente, entre as fases e tipos de IA, podemos dividir o tratamento dessa forma:

### **Insuficiência adrenal primária**

A reposição de glicocorticoide mimetizando o ritmo circadiano de secreção do cortisol (para evitar efeitos adversos) é a medida de maior importância ao se deparar com esse quadro<sup>7</sup>. Para isso, é indicado o uso de hidrocortisona oral por apresentar menos efeitos colaterais, mas devido a sua dificuldade de encontrar no Brasil, utiliza-se a prednisona ou prednisolona, em sua menor dose: 5,0-7,5 mg/dia<sup>2</sup>.

Junto a essa medicação, indica-se o uso de fludrocortisona, devido a sua importância para reposição dos mineralocorticoides, já que a glândula suprarrenal também se encontra incapaz de produzi-los<sup>1</sup>.

### **Insuficiência adrenal central**

No caso da insuficiência adrenal secundária e terciária não há necessidade de reposição dos mineralocorticoides, porém da mesma forma que na IAP, há a necessidade de reposição dos glicocorticoides, a dose média de prednisona para esses pacientes é de 5,0 mg/dia. Alguns quadros podem apresentar liberação residual de ACTH, o que permite uma dosagem mais baixa de 2,5mg/dia<sup>5</sup>.

### **Crise Addisoniana**

Essa é uma condição relativamente rara e de emergência, na qual deve-se ficar atento e investigar os pacientes que não respondem a vasopressores e que apresentam os sinais e sintomas inespecíficos citados no quadro clínico, sendo importante a realização de um diagnóstico rápido. No caso dos pacientes instáveis, o tratamento com glicocorticoide intravenoso (hidrocortisona) é indicado mesmo antes da confirmação da doença, as doses variam de 100 e 500 mg<sup>1</sup>.

Assim que o paciente estiver estável, deve-se iniciar o tratamento para insuficiência adrenal primária<sup>2</sup>.



## Referências

1. Vilar L. Endocrinologia Clínica. 7.ed. São Paulo: Grupo GEN; 2020.
2. Duarte FLO, Neto AH. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas insuficiência adrenal. Ministério da Saúde; 2020.
3. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. Lancet. 2021 Feb 13;397(10274):613-629. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00136.
4. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
5. Carvalho L do C, Silva M de M e, Reis OG dos, Silva NG da, Machado DOQ, Oliveira Junior VD de, Silva L da C, Melo AM de S, Silva SCM, Soler CMD, Mendes Filho EB. Adrenal insufficiency: from concept to treatment. [Internet]: RSD 2022. [Citado 30 dez 2021];11(9). Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31901>.
6. Lewis A, Thant AA, Aslam A, Aung PPM, Azmi S. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. [Londres]: Clin Med. 2023. (2):115-118. doi: 10.7861/clinmed.2023-0067. PMID: 3695883

## **Hipotireoidismo**

*Maria Júlia Rotella Fernandes Fusco Nogueira, Renato de Rezende Gama Veiga*

### **Resumo**

O termo hipotireoidismo se refere às doenças da tireoide em que, como resultado, há deficiência na produção e atuação de hormônios tireoidianos. Órgãos secretores de hormônios na corrente sanguínea são denominados glândulas endócrinas, sendo a tireoide integrante desse grupo de órgãos, onde a mesma produz e libera na circulação os hormônios tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). O hipotireoidismo primário é ocasionado pela queda desses hormônios, queda da tiroxina livre, e em contraposição, a alta concentração sérica do hormônio estimulante da tireoide (TSH). Essa anormalidade na produção endócrina pode ser diagnosticada por meio de exames clínicos e laboratoriais. No exame clínico, é usual que o profissional observe: fadiga, cansaço, sonolência, sensibilidade ao frio, queda de cabelo, ressecamento de pele, rouquidão, tristeza e anedonia, disfunção cognitiva e ganho de peso. Devido a inespecificidade dos sintomas clínicos, o diagnóstico laboratorial se torna mais confiável. Confirmado o diagnóstico, o tratamento se baseia em devolver ao paciente suas funções tireoidianas fornecendo T4, retornando os níveis de TSH aos níveis considerados normais<sup>1</sup>.

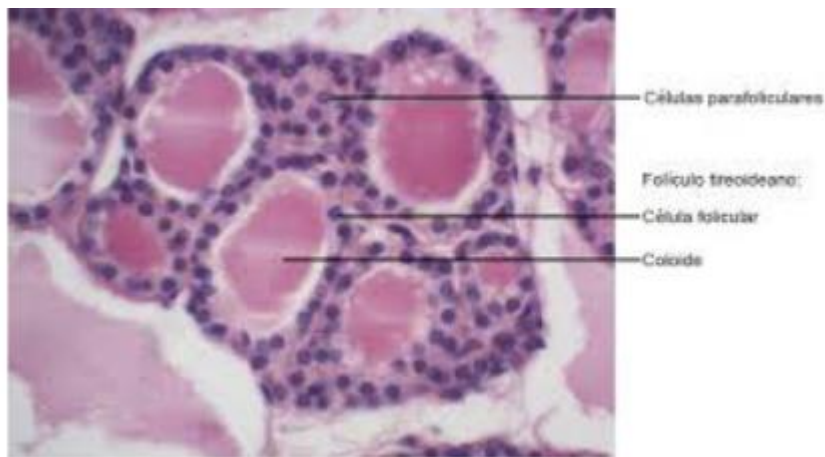
### **Introdução**

“Hipo”, prefixo de origem grega que exprime a noção de diminuição, grau reduzido, quando unido à palavra “tireoidismo”, traz a noção de funcionamento tireoidiano prejudicado, injuriado. O quadro de hipotireoidismo é justamente a diminuição da produção e ação hormonais, com etiologias variadas, porém, com perfis clínicos semelhantes.

A tireoide é uma glândula localizada anteriormente no pescoço. É considerada como uma das estruturas de maior importância no sistema endócrino. As células foliculares tireoidianas, sintetizam uma proteína chamada tireoglobulina, formada por uma cadeia de aminoácidos tirosina. A partir disso, se faz necessária a captação de íons iodeto, que posteriormente serão transformados em iodo pela enzima peroxidase. Conforme há produção de tireoglobulina, as moléculas de iodo se ligarão quimicamente aos radicais tirosina, essa ação será catalisada pela enzima iodinase. A formação final dos hormônios se dá por 2 radicais tirosina ligados a dois iodetos, gerando a tiroxina (T4) e 1 radical tirosina ligado a 1 iodeto e 1

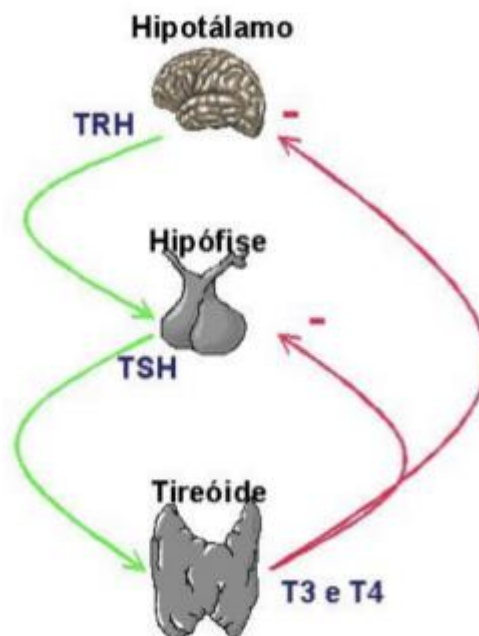
radical tirosina ligado a 2 iodetos, ligados entre si, formando assim a triiodotironina (T3). Tais hormônios permanecem incorporados a tireoglobulina dentro do folículo, até que as células foliculares captem a tireoglobulina. Ao serem liberados no sangue, ligam-se a proteínas séricas para transporte. Todo o processo de produção e liberação é mediado pelo TSH, produzido nas células da glândula hipófise (em sua porção anterior), por meio de feedback negativo.

Figura 1 - Corte histológico de tireoide corado com eosina e hematoxilina



Fonte: Atlas Digital de Histologia Básica, Universidade Estadual de Londrina, 2014.

Figura 2 - Feedback do eixo tireoidiano



Fonte: Universidade Estadual do Ceará, 2007.

Os hormônios tireoidianos desempenham funções em todos os órgãos e sistemas do organismo, para manter o funcionamento normal. Sendo assim, a falta deles, pode lentificar todas as suas ações.

### **Epidemiologia**

A prevalência de hipotireoidismo no Brasil é de aproximadamente 7,4%<sup>3</sup>. Na faixa etária acima de 65 anos, 5,7% têm hipotireoidismo manifesto e 2,4% têm hipotireoidismo subclínico<sup>4</sup>. Acredita-se que a ocorrência de hipotireoidismo subclínico na população geral seja em torno de 4% a 10%, sendo maior no sexo feminino, em idosos e inversamente proporcional ao conteúdo de iodo na dieta<sup>5</sup>.

### **Etiologia**

O hipotireoidismo pode ser dividido em três apresentações básicas: o hipotireoidismo primário define o caso clássico encontrado em enfermarias e postos de saúde: níveis séricos de T4 e T3 baixos e hormônio estimulante da tireoide (TSH) aumentado; no hipotireoidismo secundário, ocorre na produção insuficiente de TRH pelo hipotálamo ou pela produção insuficiente de TSH pela hipófise, e por último, pode-se citar o hipotireoidismo subclínico, em que há elevação de TSH sérico em pessoas com sintomas ausentes ou leves, porém, que apresentam concentrações séricas normais de T4 livre<sup>5</sup>.

No âmbito das causas do hipotireoidismo, as mais comumente encontradas são as autoimunes (principalmente em mulheres), sendo representada pela tireoidite autoimune crônica (tireoidite de Hashimoto). Entretanto, pode ser decorrente de tratamento da condição oposta, hipertireoidismo, devido a cirurgias, radiação com <sup>131</sup>I ou após o uso de medicamentos antitireoidianos. Algumas formas de tireoidites, como a pós-parto, subaguda, silenciosa ou tireoidite induzida por citocinas, podem levar ao quadro permanente ou transitório. Em menor número, causas infecciosas e infiltrativas, radioterapia externa, disgenesias da tireoide, defeitos funcionais na biossíntese e liberação dos hormônios da tireoide podem gerar o quadro.

Fisiologicamente, panoramas como a deficiência ou excesso de iodo, medicamentos antitireoidianos, lítio, químicos bociogênicos naturais e sintéticos, inibidores da tirosina quinase, podem levar ao perfil primário e subclínico da doença. O hipotireoidismo secundário tem como causas tumores, traumas, infecções vasculares, infiltrativas, inflamatórias ou

congênitas. Além disso, drogas como dopamina e glicocorticoides podem aumentar as chances de desenvolver quadro secundário<sup>6</sup>.

### **Fisiopatologia**

Na tireoidite de Hashimoto, tem duas formas: bócio ou atrófica, diferindo quanto a extensão da infiltração linfocítica, fibrose e hiperplasia das células foliculares da tireoide, porém com a mesma fisiopatologia. A patogênese dessa alteração metabólica se deve pela destruição das células foliculares do tecido da tireoide por fatores humorais e celulares. Os linfócitos T citotóxicos têm a capacidade de lesar diretamente células tireoidianas, e na maioria dos pacientes portadores de tireoidite autoimune crônica possuem altos níveis séricos de autoanticorpos para tireoglobulina (anti-Tg), tireoide peroxidase (anti-TPO) ou o transportador tireoidiano de sódio-iodeto (anti-NIS). Em outros pacientes, é possível detectar anticorpos que bloqueiam a ação do TSH (TSI) em seu receptor ou que se tornam citotóxicos para as células da tireoide.

O déficit hormonal gera o acúmulo de glicosaminoglicanos nos espaços intersticiais, desenvolvendo toda a sintomatologia.

### **Quadro Clínico**

Os sinais e sintomas se diversificam conforme as taxas dos hormônios diminuem e sua velocidade.

O acometimento dos sintomas é dado sistemicamente, prejudicando diversos sistemas e funções corporais. Na pele e fâneros pode-se observar a face característica mixedematosa, com edema periorbitário, cabelos ressecados e ralos, madarose (diminuição de parte lateral das sobrancelhas), fragilidade capilar e unhas quebradiças.

Figura 3 - Fácies mixedematosa



Fonte: Atlas of Clinical Endocrinology: Thyroid diseases, 1999.

Na região da orofaringe, é observada a macroglossia e o engrossamento da voz.

Figura 4 – Macroglossia



Fonte: Alambert CO *et al.*, 2007.

No metabolismo, há diminuição na síntese energética, diminuição do metabolismo basal, diminuição do apetite, intolerância ao frio e hipotermia em casos severos.

Em relação ao sistema nervoso central, o hipotireoidismo leva à vasoconstrição, diminuição do tônus dopaminérgico, alterações no lobo frontal na ressonância nuclear magnética, déficit cognitivo e de orientação visual e espacial. Além disso, pode ser encontradas alterações na fala, bradipsiquismo, sonolência, cefaléia, depressão, demência, ansiedade, psicose e ataxia cerebelar.

Na constituição óssea é comum encontrar-se osteoporose, baixa estatura e diminuição da velocidade de crescimento.

Os principais achados no sistema cardiovascular são voltados para a hipovolemia, diminuição da frequência cardíaca, aumento da resistência vascular periférica, rigidez arterial com disfunção endotelial, aumento nos mineralocorticoides, disfunção diastólica e cardiomegalia. Quanto ao ECG, há aumento do intervalo PR, diminuição da amplitude da onda P, onda T achatada e invertida, aumento do intervalo QT e bloqueio atrioventricular. O colesterol pode estar alterado, principalmente CT e LDL. Dentre as alterações hematológicas, há a anemia normocítica e normocrômica (na maioria dos casos), anemia macrocítica, diminuição da eritropoietina e incorporação de ferro pela medula óssea, medula óssea hipoplásica e perfil de ferro normal.

Acerca do sistema respiratório, derrame pleural, Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono, e hipoventilação alveolar são recorrentes.

Das funções do trato gastrointestinal, o apetite estará diminuído, com aumento discreto de peso, a peristalse será diminuída, náuseas/vômitos, acloridria, constipação e ascite podem ocorrer. O fluxo renal pode estar diminuído.

Em relação a saúde feminina e seu aparelho reprodutor, o hipotireoidismo pode gerar menstruações irregulares, oligomenorreia, fertilidade reduzida, queda da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), hiperprolactinemia, risco aumentado de abortos e trabalho de parto prematuro

Quanto à frequência das manifestações clínicas, 90% dos pacientes desenvolvem fraqueza inespecífica; 80% desenvolvem sensibilidade ao frio ou macroglossia, 70% edema facial e cabelos com aspecto grosseiro; 60% constipação; ganho de peso, depressão, irregularidade de ciclos menstruais, mialgia, bradicardia<sup>8</sup>.

### **Diagnóstico**

Após a suspeição clínica, parte-se para a avaliação laboratorial, método extremamente importante para a confirmação diagnóstica<sup>7</sup>.

As primeiras alterações são observadas no TSH, que estará aumentado devido à disfunção tireoidiana, com seu feedback negativo quanto aos hormônios produzidos nessa glândula. É indicado que no hipotireoidismo primário, na grande maioria dos casos, há inicialmente a elevação de TSH e, na evolução, diminuição dos níveis de T4 e, por fim, de T3. Importante considerar que os valores de referência serão baseados na metodologia do teste<sup>9</sup>. Diferentes panoramas são analisados na figura 3.

Quando com hipotireoidismo congênito, já pode ser identificado no teste do pezinho, obrigatório para todos os recém nascidos entre o terceiro e quinto dia de vida.

Após confirmado o diagnóstico, a dosagem dos anticorpos é fundamental para diagnóstico etiológico.

Tabela 1 - Diferentes cenários de dosagem sérica de TSH e T4L

	<b>T4L normal</b>	<b>T4L diminuído</b>
<b>TSH normal</b>	Indivíduo eutireoidiano.	O TSH pode encontrar-se diminuído. Hipotireoidismo de origem central.
<b>TSH aumentado</b>	Hipotireoidismo subclínico.	Hipotireoidismo primário.

## Diagnóstico Diferencial

Na insuficiência renal ou suprarrenal e em pacientes expostos a baixas temperaturas, pode haver elevação leve do TSH, variando entre 5 a 10 mUI/L. Ainda pode ocorrer em formas raras de hipertireoidismo, a elevação do TSH por tumores produtores e resistência hipofisária aos hormônios tireoidianos, não inibindo a produção de TSH, entretanto, nesses casos haverá aumento nos níveis de T4 e T3<sup>8</sup>. Além disso, o uso de biotina (muito utilizado em fórmulas manipuladas), pode alterar a dosagem do TSH para acima do valor real, falseando o diagnóstico.

## Tratamento

Após a confirmação do diagnóstico de hipotireoidismo, é visado a recuperação hormonal aos níveis fisiológicos. A droga de escolha é a levotiroxina, um sal sódico do T4 livre, como posologia de doses diárias por via oral em jejum e meia vida de cerca de uma semana. A terapia medicamentosa é necessária na maioria dos casos por toda a vida do paciente, a menos que seja da forma transitória, como após uma tireoidite subaguda ou de forma reversível devido à outras drogas. A dose recomendada é de aproximadamente 1,6 µg/kg para pacientes acima de 16 anos, variando entre 0,8 µg/kg a 2,0 µg/kg. Também é digno de nota, tratamentos não convencionais à base de iodo, radiação e cirúrgico.

Tabela 2 - Relação dose de levotiroxina-idade em pacientes pediátricos

0 a 3 meses	3 a 12 meses	1 a 3 anos	3 a 10 anos	10 a 16 anos
10 a 15 mcg/kg/dia	6 a 10 mcg/kg/dia	4 a 6 mcg/kg/dia	3 a 5 mcg/kg/dia	2 a 4 mcg/kg/dia

O monitoramento dos níveis de TSH e T4 é outro passo importante para acompanhar o progresso da conduta terapêutica. Os níveis de TSH devem ser reavaliados após três a seis semanas, até que se encontre a dose ideal para o paciente. Após esse processo, o monitoramento é feito anualmente<sup>9</sup>.



## Referências

1. Costa TC, Amorin B. Anais da XVI mostra científica do CESUCA. 2022.
2. Guyton AC. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. 14.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021, 955 p.
3. Olmos RD, Figueiredo RCD, Aquino EM et al. Gender, race and socioeconomic influence on diagnosis and treatment of thyroid disorders in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2015;48: 751-58.
4. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, et al. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cadernos de saude publica*. 2011;27: 155-61.
5. Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel MZL, et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3).
6. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, et al. 2013. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(4).
7. Dias DSR, Carvalho LLD, Figueiredo SBC et al. Hypothyroidism: from pathophysiology to treatment. *Brazilian Journal of Development, Curitiba*. 2022;8(3).
8. Martins MDE, et al. *Clínica médica: doenças endócrinas e metabólicas, doenças ósseas, doenças reumatológicas*. São Paulo: Manole, 2009. v. 5.
9. Almeida AVN, Carvalho FK. Hypothyroidism diagnosis and treatment: a review of literature. *Contemporary Journal*. 2022;2(3): 433-450.

# Hipertireoidismo

*Gabriela Cristina Pereira Moreira, Renato de Rezende Gama Veiga*

## Resumo

O hipertireoidismo representa uma condição clínica caracterizada pelo hiperfuncionamento da glândula tireoide. Há um estado hipermetabólico causado por níveis circulantes elevados de Triiodotironina (T3) e Tetraiodotironina (T4) livres caracterizando a tireotoxicose. As causas mais comuns de manifestação incluem bócio multinodular hiperfuncionante, hiperplasia difusa da glândula (Doença de Graves) e o adenoma hiperfuncionante da tireoide (Doença de Plummer). Por meio de anamnese, exame físico e determinação dos hormônios tireoidianos é possível realizar o diagnóstico. Os pilares básicos do tratamento são: medicação, radioiodo e cirurgia<sup>1</sup>.

## Introdução

O conceito de hipertireoidismo se refere ao aumento da produção e liberação dos hormônios da tireoide. Essa alteração pode se apresentar como uma síndrome clínica denominada tireotoxicose, em que observa-se uma queda significativa nos níveis de hormônio estimulante da tireoide (TSH) no sangue, enquanto o organismo tenta compensar o excesso de hormônios tireoidianos. Os sintomas característicos incluem nervosismo, palpitações, perda de peso inexplicável, intolerância ao calor, irritabilidade, tremores, aumento da sudorese, insônia e, por vezes, olhos salientes. O diagnóstico do hipertireoidismo envolve exames clínicos e laboratoriais. Após o diagnóstico confirmado, o tratamento busca normalizar a função tireoidiana, frequentemente usando medicamentos que diminuem a produção de hormônios tireoidianos ou por meio de terapias de radiação em casos específicos. O objetivo é restaurar o equilíbrio hormonal e aliviar os sintomas associados ao hipertireoidismo. A causa mais comum de hipertireoidismo é a doença de Graves, seguida pelo bócio nodular tóxico. Outras causas importantes de tireotoxicose incluem tireoidite, disfunção tireoidiana induzida por iodo e por drogas e ingestão factícia de hormônios tireoidianos em excesso. Hipertireoidismo na gravidez e no pós-parto são circunstâncias especiais que necessitam de avaliação.

## **Epidemiologia**

O hipertireoidismo afeta milhares de pessoas no mundo, sendo uma alteração mais comum em mulheres e idosos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2023), estima-se que 750 milhões de pessoas no mundo convivam com alterações na glândula.

## **Etiologia**

O hipertireoidismo pode resultar de um aumento de síntese e secreção de hormônios tireoidianos ou por hiperfunção autônoma da tireoide. Também pode resultar da liberação excessiva de hormônios tireoidianos da glândula tireoide, sem aumento de síntese. Essa liberação é comumente causada por alterações destrutivas, nos vários tipos de tireoidites. Dentre as causas existentes as mais recorrentes incluem: Doença de Graves; Bócio multinodular e Tireoidite<sup>2</sup>.

A doença de Graves (bócio difuso tóxico) é a causa mais comum de hipertireoidismo. Ela é causada por autoanticorpos contra o receptor de TSH; este autoanticorpo é estimulador, promovendo síntese contínua e secreção excessiva de T4 e T3. A doença de Graves pode estar associada com doenças autoimunes, incluindo diabetes mellitus tipo I, vitiligo, cabelos prematuramente grisalhos, anemia perniciosa, distúrbios do tecido conjuntivo e síndrome poliglandular autoimune. Além disso, o fator hereditário aumenta o risco da doença de Graves. Tais achados são comuns no paciente que apresenta essa condição: Bócio, Exoftalmia e Dermopatia Infiltrativa.

Bócio uni ou multinodular tóxico pode estar relacionado com mutações do gene do receptor de TSH, ocasionando a hiperfunção da glândula. Pacientes com bócio nodular tóxico não apresentam as manifestações autoimunes ou os anticorpos circulantes observados na doença de Graves. Além disso, é importante ressaltar que bócios uninodulares ou multinodulares geralmente não entram em remissão.

Doença inflamatória da tireoide (tireoidite) pode se apresentar como tireoidite granulomatosa subaguda, tireoidite de Hashimoto e tireoidite linfocítica silenciosa. O hipertireoidismo é mais comum na tireoidite granulomatosa subaguda e resulta de alterações destrutivas da glândula e da liberação dos hormônios armazenados, e não do aumento de sua síntese. De modo que, posteriormente, pode ocorrer hipotireoidismo.

## **Fisiopatologia**

### **Doença de graves**

Se distingue pela presença de anticorpos dirigidos contra o receptor de TSH, conhecidos como TRAb. Estes ligam-se ao receptor do TSH presente nas células foliculares da glândula tireoide, promovendo a ativação da cascata responsável pela produção dos hormônios tireoidianos. Os efeitos induzidos por esses autoanticorpos não se veem afetados pela existência de elevadas concentrações hormonais tireoidianas, resultando em uma estimulação hormonal ininterrupta. Durante a fase ativa da enfermidade de Graves, concentrações elevadas de TRAb podem ser detectadas em cerca de 95% dos pacientes acometidos, o que configura um marcador patognomônico característico da doença<sup>3</sup>.

Figura 1 – Exoftalmia

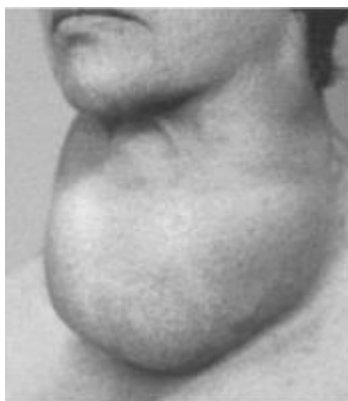


Fonte: Atlas of Nontumor Pathology:Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.

### **Bócio Multinodular**

Representa a segunda causa mais comum de hipertireoidismo na população. Caracteriza-se pela formação de múltiplos nódulos benignos de diferentes tamanhos, os quais são responsáveis pelo aumento da glândula tireoide. Essa condição prevalece em idosos, destacando-se como uma significativa causa de hipertireoidismo nessa faixa etária, sendo mais comum em mulheres do que em homens. Geralmente, o bócio multinodular autônomo é uma complicação do bócio multinodular não tóxico. Os sintomas de tireotoxicose no contexto do bócio multinodular tendem a ser mais discretos, com predominância de manifestações cardíacas, como a fibrilação atrial.

Figura 2 - Bócio



Fonte: Atlas of Nontumor Pathology:Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.

### **Tireoidite**

Corresponde a uma inflamação da tireoide, que pode ser causada por uma infecção viral, autoimune que ocorre após o parto ou por uma inflamação crônica conhecida como Tireoidite de Hashimoto. Inicialmente a inflamação causa hipertireoidismo, posteriormente, pode ocorrer hipotireoidismo pois os níveis de hormônios armazenados são esgotados.

### **Quadro clínico**

A apresentação clínica da doença pode variar e inclui mudanças relacionadas a um estado hipermetabólico induzido pela superatividade do sistema nervoso simpático e pelo excesso de hormônio tireoidiano com um sucessivo aumento da taxa metabólica basal.

Diversos sintomas comuns do hipertireoidismo decorrem da maior sensibilidade aos hormônios adrenérgicos. Estes sintomas englobam nervosismo, palpitações, hiperatividade, aumento de sudorese, hipersensibilidade ao calor, fadiga, aumento de apetite, perda de peso, insônia, fraqueza e aumento da frequência de movimentos intestinais.

Manifestações cardíacas podem acontecer precocemente, de modo que indivíduos que apresentem tal alteração podem ter aumento do débito cardíaco. Além disso, palpitações, taquicardia e cardiomegalia são comuns.

O hormônio tireoidiano também é responsável por estimular a reabsorção óssea, de modo que o sistema esquelético também é afetado. Ocorre o aumento da porosidade do osso cortical e há uma redução do volume do osso trabecular. Desse modo, em pacientes que

apresentam um quadro crônico da doença aumenta-se o risco de osteoporose e do surgimento de fraturas.

Em pacientes idosos, particularmente naqueles com bócio nodular tóxico, podem ocorrer sintomas atípicos, muitas vezes semelhantes a depressão ou demência, em que a maioria não apresenta exoftalmo ou tremores. Sintomas como fibrilação atrial, síncope, alterações sensoriais, insuficiência cardíaca e fraqueza são mais prováveis, e os sinais e sintomas podem estar mais concentrados em um sistema orgânico específico.

No que se refere aos sintomas oculares, podem manifestar-se com exoftalmia, hiperemia conjuntival e retração palpebral. Geralmente, esses sintomas tendem a regredir com tratamento bem-sucedido. No entanto, a oftalmopatia infiltrativa, uma manifestação mais grave e específica da doença de Graves, pode surgir anos antes ou após o início do quadro de hipertireoidismo. Essa condição é caracterizada por dor orbital, lacrimejamento, irritação, fotofobia, aumento de tecido retro-orbital, exoftalmia e infiltração linfocitária dos músculos extraoculares, levando a fraqueza da musculatura ocular, frequentemente resultando em visão dupla<sup>1</sup>.

### **Diagnóstico**

Para suspeitos de tireotoxicose, é imperativo conduzir uma minuciosa entrevista e exame físico, com a finalidade de estabelecer o diagnóstico e determinar sua etiologia. Deve-se indagar sobre o início dos sintomas, uso de medicamentos, exposição ao iodo, recente gravidez e histórico familiar de doenças autoimunes da tireoide. Nos casos em que há suspeita clínica de tireotoxicose, a avaliação inicial implica em analisar os níveis sanguíneos de TSH e hormônios tireoidianos. Se o TSH se encontrar em níveis baixos e o T4 estiver dentro da faixa normal, é aconselhável medir o T3, pois cerca de 10% dos pacientes podem manifestar apenas elevação nos níveis de T3, especialmente no início da condição. A determinação do T4 livre é preferível, uma vez que sua medição sofre menos interferências do que o T4 total.

Ademais, para contribuir no diagnóstico diferencial, é imprescindível realizar a dosagem de anticorpos, incluindo o anti TPO, como indicativo de autoimunidade, e conduzir a investigação do anticorpo anti-receptor do TSH (TRAb), o qual apresenta uma sensibilidade de 96-97% e uma especificidade de 99% para a doença de Graves. A determinação dos níveis séricos de TRAb é recomendada em gestantes com a doença de Graves ou histórico prévio dessa condição, com o propósito de avaliar o risco de tireotoxicose neonatal decorrente da

transferência transplacentária dos anticorpos. Além disso, ela é útil no diagnóstico diferencial da tireotoxicose gestacional e em indivíduos eutireoidianos com oftalmopatia.

Embora a ultrassonografia (USG) da tireoide seja um procedimento rápido, econômico e isento de radiação, que possibilita a avaliação topográfica da glândula e serve como guia para a punção aspirativa com agulha fina (PAAF), ela não é comumente indicada na avaliação do hipertireoidismo. Tal recomendação se dá em virtude da sua alta sensibilidade e baixa especificidade, uma vez que permite a identificação de nódulos, mas não permite discernir entre benignos e malignos<sup>4</sup>.

### **Diagnóstico Diferencial**

O diagnóstico diferencial do hipertireoidismo envolve a distinção dessa condição de outras doenças que podem apresentar sintomas semelhantes. Um dos principais diagnósticos diferenciais do hipertireoidismo inclui a Tireoidite subaguda (ou tireoidite de De Quervain).

### **Tratamento**

O emprego de drogas antitireoidianas (DAT) representa a primeira escolha terapêutica para pacientes com hipertireoidismo no Brasil. Essa é uma abordagem terapêutica que possibilita a recuperação do paciente sem a necessidade de procedimentos cirúrgicos invasivos ou exposição à radiação.

As DAT podem ser empregadas para alcançar uma remissão definitiva de distúrbios tireoidianos, como tratamento complementar à iodoterapia radioativa, ou para controlar a doença antes de uma intervenção cirúrgica.

O propiltiuracil e o metimazol ou tapazol são as medicações disponíveis. A primeira é de escolha no primeiro trimestre de gestação e na crise tireotóxica. Sendo a segunda nas demais condições. Efeitos colaterais como rash cutâneo, leucopenia e agranulocitose são comuns há ambas. Enquanto hepatite pode ocorrer com o tapazol e o colestase com o propiltiuracil.

A iodoterapia é categorizada como uma modalidade de tratamento para o hipertireoidismo. Ela é priorizada como a primeira alternativa terapêutica para pacientes que apresentam contraindicações ao uso de medicamentos antitireoidianos e/ou procedimentos cirúrgicos. Além disso, é indicada para aqueles que experimentam uma recorrência do hipertireoidismo após o tratamento com antitireoidianos. É também aconselhável considerar a iodoterapia como a terapia inicial em situações em que se busca um controle efetivo e imediato

do hipertireoidismo. Isso é particularmente relevante para pacientes com doença cardíaca, idosos e mulheres em idade fértil que planejam futuras gestações, visando a mitigação dos riscos associados à gravidez e ao período pós-parto.

A intervenção cirúrgica, conhecida como tireoidectomia total, é recomendada para pacientes diagnosticados com a doença de Graves que apresentam bóciós de grande volume, os quais estão associados a sintomas compressivos, bem como para aqueles que possuem nódulos tireoidianos suspeitos ou confirmadamente malignos. Adicionalmente, a cirurgia é indicada para gestantes cujo hipertireoidismo não pode ser controlado por meio de medicamentos antitireoidianos, pacientes que não toleram DAT ou que se recusam a receber tratamento com iodo radioativo. Em alguns casos, pode ser considerada a administração prévia de DAT, possivelmente em combinação com betabloqueadores. Esse protocolo tem como objetivo alcançar um controle mais eficaz da função tireoidiana, reduzindo, assim, o risco de uma crise tireotóxica, que poderia ser desencadeada pelo estresse associado à cirurgia, ao procedimento anestésico ou à manipulação da glândula tireoide<sup>5</sup>. As principais complicações do procedimento cirúrgico são hipoparatiroidismo transitório ou permanente e lesão do nervo laríngeo recorrente.



## Referências

1. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças.
2. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011; 21(6): 593-646.
3. Freitas MC, Mota VC, Vilar L. Diagnóstico e Tratamento da Doença de Graves. In: Vilar L. *Endocrinologia Clínica*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. cap. 28, p. 310-27.
4. Ross DS. Diagnosis of hyperthyroidism. WoltersKluwer Health (Filadélfia, PA): UpToDate, Inc., [Internet] 2015. [Citado 23 maio 2023] Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hyperthyroidism>.
5. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013; 57(3): 205-32.

## **Dislipidemia**

*Rafaela De Oliveira Pereira, Julia Lima De Paiva, Renato de Rezende Gama Veiga*

### **Resumo**

A dislipidemia é um distúrbio metabólico caracterizado pelo aumento dos níveis de lipídeos, ou seja, de gordura no sangue. Quando os níveis de lipídeos estão elevados, ocorre a formação de placas de gordura nas artérias, podendo levar à uma obstrução parcial ou total do lúmen, impedindo a passagem do sangue circulante. Altas concentrações de colesterol LDL, níveis baixos de colesterol HDL e níveis elevados de triglicérides são os principais mecanismos que levam ao desenvolvimento da dislipidemia. O distúrbio, em si, não causa sintomas específicos, dessa forma, seu diagnóstico geralmente ocorre após a descoberta de outra doença associada à sua complicação, estão entre elas a doença aterosclerótica, devido a concentrações altas de LDL e a pancreatite aguda, secundária a níveis muito altos de triglicérides. O tratamento deve ser realizado de acordo com as características individuais de cada paciente e os principais aliados a ele são: prática de exercícios físicos e dieta quantitativamente e qualitativamente balanceadas, com baixa ingestão de gorduras e colesterol<sup>1</sup>.

### **Introdução**

O termo dislipidemia representa alterações das concentrações de lípidos plasmáticos, os principais são o ácido graxo, triglicérides, fosfolipídeos e colesterol. Por serem parcialmente solúveis no meio aquoso, são transportados no organismo sob a forma de lipoproteínas. As lipoproteínas mais importantes nesse processo são os quilomícrons, LDL, VLDL e HDL<sup>1</sup>. Quando há aumento da lipoproteína de baixa densidade LDL, responsável por transportar o colesterol até a célula, ela se acumula na parede arterial, denominando o processo chamado de aterosclerose (depósito lipídico na camada íntima da artéria, tornando-a espessa e endurecida). As complicações da aterosclerose estão entre os principais fatores de morbidade entre os adultos, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral. Oposto ao LDL, a lipoproteína de alta densidade HDL retira o excesso de colesterol plasmático, sendo um fator protetor na formação das placas de ateroma<sup>2</sup>.

As dislipidemias podem ser classificadas em dois tipos quanto a sua etiologia, as primárias e secundárias. As primárias são aquelas nas quais o distúrbio lipídico é genético e as

secundárias decorrentes de patologias ou medicamentos, ambas interferem no metabolismo de uma ou mais lipoproteína e os pacientes estão sujeitas as mesmas consequências da hiperlipidemia. Quanto a classificação laboratorial, as hiperlipidemias podem ser isoladas, quando apenas o LDL se encontra acima dos valores normais, mista, quando junto ao LDL, os triglicérides também se encontram aumentados, HDL-c baixo, quando apenas o HDL está reduzido e, por fim a hipertrigliceridemia isolada, que ocorre o aumento de triglicérides isolado<sup>1,3</sup>.

### **Epidemiologia**

A dislipidemia é considerada como um dos principais fatores desencadeantes das doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, dentre elas aterosclerose, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Estudos epidemiológicos demonstram que as doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade e morbidade entre os adultos. De acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde), das 50 milhões de mortes nas últimas décadas, 30% foram causadas por doenças cardiovasculares e no Brasil, cerca de 300 mil pessoas morrem anualmente devido a IAM e AVC<sup>2</sup>.

As mudanças dos hábitos de vida, como prática de exercícios físicos e dieta equilibrada, vêm contribuindo significativamente para a redução do colesterol LDL e consequentemente, trazendo benefícios na redução de desfechos cardiovasculares, que possuem como fatores de risco, além da dislipidemia, o tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM)<sup>2</sup>. Um estudo feito em oito cidades de São Paulo, envolvendo 2.720 adultos, de ambos os sexos, demonstrou que a prática de exercícios físicos na infância e na adolescência estão associados a menor ocorrência de dislipidemia na vida adulta<sup>3</sup>.

### **Etiologia**

De acordo com sua etiologia, as dislipidemias podem se manifestar de forma primária ou secundária. As primárias estão relacionadas às causas genéticas, sendo assim, são subclassificadas de acordo com o seu fenótipo ou genótipo<sup>4</sup>:

Tabela 1 - Principais tipos de hiperlipidemia primária

Doenças	Fenótipo	Causa
Hipercolesterolemia comum	IIa	Poligênica: múltiplos fatores genéticos e/ou ambientais
Hipercolesterolemia familiar: Homozigótica e Heterozigótica	IIa, IIb	Ausência total ou parcial dos LDL- receptores; mutações que diminuem a função do LDL-receptor
Hipertrigliceridemia comum	IV	Poligênica: múltiplos fatores genéticos e/ou ambientais
Hipertrigliceridemia familiar	IV, V	Desconhecida
Hipertrigliceridemia familiar combinada	IIa, IIb, IV	Aumento da síntese de apo B-100
Disbetalipoproteinemia	III	Expressão genética modificada de apo E; alteração genética ou adquirida do metabolismo das VLDL e/ou das LDL
Síndrome de quilomicronemia	I, V	Deficiência de LLP ou apo C-II
Hiperalfalipoproteinemia	-	Deficiência de CETP

Fonte: Scielo<sup>4</sup>.

A hipercolesterolemia poligênica é a causa mais comum das hiperlipidemias isoladas e corresponde a 85% dos casos de dislipidemia IIa, nesse caso ocorre um catabolismo defeituoso na produção de LDL<sup>1</sup>.

Na classificação genotípica, elas podem ser monogênicas, causadas por mutação em apenas um gene ou poligênicas, causadas por mutações de múltiplos genes.

Os mecanismos envolvidos nas dislipidemias secundárias são complexos e elas são predispostas por certas patologias ou alguns medicamentos<sup>1,4</sup>.

Tabela 2 - Dislipidemias secundárias consequentes a doenças

Doenças	Alterações laboratoriais e lipídicas
Hipotireoidismo	Aumento do CT e, às vezes, dos TG; diminuição do HDL-c
Síndrome Nefrótica	Aumento do CT e dos TG e diminuição do HDL-c nas formas mais graves
Insuficiência renal crônica	Aumento do CT e dos TG e diminuição do HDL-c
Diabetes melito	Aumento dos TG
Obesidade	Aumento dos TG e diminuição do HDL-c
Ictericia Obstrutiva	Aumento acentuado do CT; acúmulo de LP-X
Alcoolismo	Aumento dos TG e, às vezes, do HDL-c; nível variável de LDL-c

Fonte: Scielo<sup>4</sup>.

## **Fisiopatologia**

A obtenção dos lípidos pode ser de forma endógena (síntese interna) ou exógena (adquiridos pela dieta). O ciclo exógeno se inicia com a absorção da gordura proveniente da alimentação no duodeno e jejuno, no entanto, os ésteres de colesterol e o triglicérido são incorporados na lipoproteína quilomícron para serem transportados<sup>1</sup>. Ao chegar nos capilares, a enzima lipase lipoproteína (LLP) hidrolisa os triglicéridos e retira os ácidos graxos, tornando as partículas de quilomícrons menores para serem retiradas da circulação. O ciclo endógeno tem início com a produção de VLDL (lipoproteína de muita baixa densidade) nos tecidos hepáticos, que possui a função de transportar os triglicéridos para os tecidos periféricos. Os triglicéridos serão hidrolisados pela lipoproteína lipase (LPL), formando remanescentes de VLDL e lipoproteínas de densidade intermediária (IDL). Os IDL podem ser transformados em LDL ou serem excretadas pelo fígado, lembrando que, os LDL são os principais carreadores de colesterol para os tecidos periféricos<sup>1</sup>.

As partículas de HDL terão importância no transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, o que é conhecido como transporte reverso de colesterol. O HDL levará o colesterol para o fígado por via direta ou transferindo os ésteres de colesterol para outras lipoproteínas. No fígado, esse colesterol será reaproveitado ou excretado na bile<sup>1</sup>.

## **Quadro clínico**

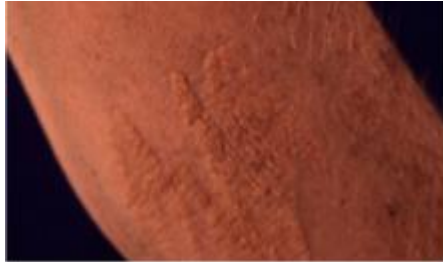
As dislipidemias são geralmente assintomáticas, mas em casos graves podem causar sinais visíveis, como manchas amareladas planas ou elevadas chamadas de xantomas<sup>1</sup>.

Os xantomas planares são manchas chatas amareladas, enquanto xantomas tuberosos são nódulos firmes indolores geralmente encontrados nas articulações. Em vista disso, pacientes com altos níveis de triglicéridos podem desenvolver xantomas eruptivos em várias partes do corpo. Ademais, pode ocorrer a aparição de arco corneano, o qual é caracterizado por uma opacidade na periferia da córnea caracterizado por infiltração de partículas lipídicas, principalmente ésteres de colesterol<sup>5</sup>.

A elevação do LDL no sangue pode levar à aterosclerose e doenças cardiovasculares, como doença coronariana, acidente vascular cerebral ou doença arterial periférica<sup>5</sup>. Assim, a hipertrigliceridemia grave pode afetar as artérias e veias retinianas, causando lipemia retiniana e um aspecto leitoso no plasma sanguíneo e, com isso, pode levar a sintomas como parestesias, dispnéia e confusão<sup>6</sup>.

Não obstante, pode-se observar sintomas, como hepatoesplenomegalia, pancreatite com crises recorrentes de dor abdominal, e manifestações metabólicas, como Hiperuricemia e intolerância à glicose, todos em casos de aumento acentuado de triglicérides<sup>4</sup>.

Figura 1 - Xantoma plano



Fonte: Izar, Maria Cristina de Oliveira *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 117, p. 782-844, 2021.

Figura 2 - Xantoma tendinoso em tendão calcâneo



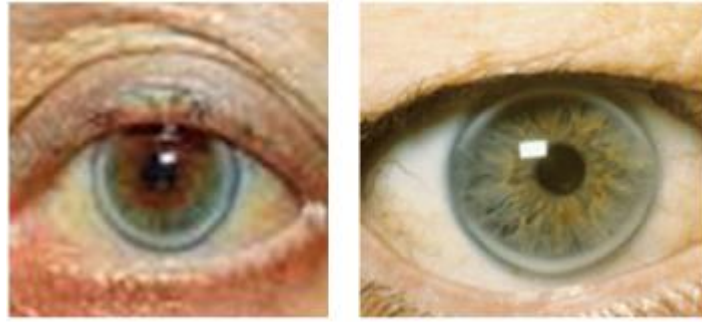
Fonte: Izar, Maria Cristina de Oliveira *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 117, p. 782-844, 2021.

Figura 3 - Xantoma tuberoso



Fonte: Izar, Maria Cristina de Oliveira *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 117, p. 782-844, 2021.

Figura 4 - Arco corneano



Fonte: Izar, Maria Cristina de Oliveira *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 117, p. 782-844, 2021.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico de dislipidemia baseia-se na efetuação do exame de sangue, o qual deve estar dieta leve por 5 dias, estado metabólico e peso estável por pelo menos duas semanas antes da realização do exame. Ademais, deve-se evitar ingestão de álcool e atividade física vigorosa nas 72 e 24 horas que antecedem a coleta de sangue e a realização de jejum de aproximadamente de 10h -12h para ocorrer melhor análise do perfil lipídico, logo, níveis plasmáticos de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides<sup>7</sup>.

Assim, LDL pode ser calculado pela equação de Friedewald ( $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$ ), onde  $TG/5$  representa o colesterol ligado à VLDL ou diretamente calculado no plasma<sup>6</sup>.

Desse modo, o uso da fórmula de Friedewald é adequado à maioria dos pacientes e tem custo muito menor. Logo, seu uso foi considerado como padrão pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Contudo, apresenta exceções para os pacientes com hipertrigliceridemia ( $TG > 400 \text{ mg/dL}$ ), hepatopatia colestática crônica, diabetes mellitus ou síndrome nefrótica, os quais irão apresentar essa equação imprecisa. Nestes casos, o valor do LDL, pode ser obtido via dosagem direta<sup>6</sup>.

Tabela 3 - Valores referenciais e de alvos terapêuticos para adultos > 20 anos conforme avaliação de risco cardiovascular do paciente pelo médico solicitante do perfil lipídico

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)	Categoria referencial
Colesterol total*	< 190	< 190	Desejável
HDL-C	> 40	> 40	Desejável
Triglicérides**	< 150	< 175	Desejável
			<b>Categoria de risco</b>
	< 130	< 130	Baixo
	< 100	< 100	Intermediário
	< 70	< 70	Alto
	< 50	< 50	Muito alto
	< 160	< 160	Baixo
	< 130	< 130	Intermediário
	< 100	< 100	Alto
	< 80	< 80	Muito alto

\* Colesterol total > 310 mg/dL: considerar a probabilidade de hipercolesterolemia familiar; \*\*Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum), o médico solicitante deverá fazer uma nova requisição para a avaliação de triglicérides com jejum de 12h e o laboratório clínico deverá considerar este teste como sendo um novo exame de triglicérides.

Fonte: Scartezini, Marileia *et al.* Posicionamento sobre a flexibilização do jejum para o perfil lipídico. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 108, p. 195-197, 2017.

Tabela 4 - Valores referenciais desejáveis do perfil lipídico para crianças e adolescentes

Lípides	Com jejum (mg/dL)	Sem jejum (mg/dL)
Colesterol total*	< 170	< 170
HDL-C	> 45	> 45
Triglicérides (0-9 anos) **	< 75	< 85
Triglicérides (10-19 anos) **	< 90	< 100
LDL-C	< 110	< 110

\* Colesterol total > 230 mg/dL: considerar a probabilidade de hipercolesterolemia familiar; \*\*Quando os níveis de triglicérides estiverem acima de 440 mg/dL (sem jejum) o médico solicitante deverá fazer uma nova requisição para avaliação de triglicérides com jejum de 12h e o laboratório clínico deverá considerar este teste como sendo um novo exame de triglicérides.

Fonte: Scartezini, Marileia *et al.* Posicionamento sobre a flexibilização do jejum para o perfil lipídico. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 108, p. 195-197, 2017.

### Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial acerca da dislipidemia pode coexistir com algumas doenças, as quais serão citadas abaixo. Portanto, devem ser analisadas em conjunto. Como:

**Hiperlipidemia Familiar:** Este é um distúrbio genético hereditário que causa níveis elevados de colesterol e/ou triglicérides no sangue desde uma idade precoce, o qual assemelha-se à dislipidemia primária.



**Síndrome Metabólica:** É uma condição que combina vários fatores de risco cardiovascular, incluindo obesidade abdominal, resistência à insulina, hipertensão e níveis anormais de lipídios no sangue. Ela frequentemente coexiste com a dislipidemia.

**Hipotireoidismo:** Uma condição na qual a glândula tireoide não produz hormônios em quantidade suficiente e, devido a isso, pode levar ao aumento dos níveis de colesterol no sangue.

**Doença Renal Crônica:** Tal doença, pode afetar os níveis de lipídios no sangue, principalmente os níveis de triglicerídeos. Desse modo, observa-se a necessidade de avaliação da função renal em pacientes com dislipidemia.

**Diabetes Mellitus Tipo 2:** Está associada a níveis elevados de glicose no sangue, o qual pode contribuir para a dislipidemia, logo, acabam coexistindo.

**Consumo Excessivo de Álcool:** Pode elevar os níveis de triglicerídeos e contribuir para a dislipidemia.

**Medicamentos:** Alguns medicamentos, como certos contraceptivos, corticosteroides e medicamentos para outras condições médicas, podem afetar os níveis de lipídios no sangue<sup>8</sup>.

## **Tratamento**

O tratamento das dislipidemias consiste em uma terapêutica individualizada, referente às particularidades de cada paciente. No entanto, primariamente a terapia consiste nas mudanças dos hábitos de vida, como alimentação equilibrada, prática de exercícios físicos e combate ao tabagismo, não havendo resultados, deve ser introduzido medicamentos isolados ou combinados. A dieta deve ser rica em carnes brancas, carnes vermelhas sem gordura, cereais, vegetais e frutas. O tabagismo tem grande influência na redução do HDL, além de ser trombogênico e aumentar a agregação plaquetária, sendo assim, é um importante fator de risco para as doenças ateroscleróticas. A prática de exercícios físicos aumenta o HDL, sendo um fator protetor para as doenças ateroscleróticas<sup>9</sup>.

Dentre os tratamentos farmacológicos, podemos citar o uso das estatinas, que diminuem a síntese intracelular do colesterol e diminuem a produção da LDL, dos ácidos graxos ômega 3, que irão atuar diminuindo a produção de VLDL e modificam o metabolismo das prostaglandinas e, por último, os fibratos, que agem diminuindo a síntese de VLDL e elevando os níveis de HDL. A associação de medicamentos é um ótimo método para utilizar menores doses de cada fármaco, e assim, diminuir possíveis efeitos colaterais, obtendo-se bons resultados<sup>9</sup>.

As estatinas são as principais medicações, sendo que uma redução de mais de 50% da placa aterosclerótica somente ocorre com o uso da rosuvastatina e atorvastatina. A sinvastatina quando associada ao ezetimibe (medicamento que inibe absorção de colesterol), também pode ser considerada de alta potência. Seus principais efeitos colaterais são: mialgia com aumento de creatinofosfoquinase, rabdomiólise e hepatite. Esses efeitos são mais comuns quando associado aos fibratos.

## Referências

1. Vilar L, Kater CE, Naves LA, Freitas MC, Albuquerque L, Diniz ET, et al. *Endocrinologia Clínica*. 2020;1871(7); 1422-1457.
2. Carvalho TS. Epidemiologic profile of dyslipidemia: focus on sex and age group. 2015. 58 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2015; 58(1); 12-32.
3. Fernandes RA, Christofaro DGD, Casonatto J, Codogno JS, Rodrigues EQ, Cardoso ML, et al. Prevalência de dislipidemia em indivíduos fisicamente ativos durante a infância, adolescência e idade adulta. *Arq Bras Cardiol*. 2011Oct; 97(4):317–23.
4. Santos JE dos, Guimarães AC, Diament J. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43(4):287–305.
5. Izar MC de O et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar–2021. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021;117:782-844.
6. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, Rio de Janeiro. 88, suplemento I, abril, 2007.
7. Scartezini M et al. Posicionamento sobre a flexibilização do jejum para o perfil lipídico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017;108:195-197.
8. SP, Sérgio D. Giannini et al. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
9. Santos JE dos, Guimarães AC, Diament J. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999;43(4): 9–19.

## **Diabetes Mellitus Tipo 1**

*Ana Laura Calheiros Vieira, Maria Fernanda Salles Carneiro, Renato de Rezende Gama  
Veiga*

### **Resumo**

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença crônica e autoimune, que surge prioritariamente nas duas primeiras décadas de vida. É o tipo mais agressivo, causa emagrecimento rápido. Seu tratamento envolve insulino-terapia, monitoramentos glicêmicos e alimentares diários, trazendo questões psicológicas específicas àqueles nesta condição<sup>1</sup>. O diabetes está associado ao aumento da mortalidade e ao alto risco de desenvolvimento de complicações micro e macro-vasculares, como também de neuropatias. Pode resultar em cegueiras, insuficiência renal e amputações de membros, sendo responsável por gastos excessivos em saúde e substancial redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida<sup>2</sup>. literatura e a clínica demonstram que o diagnóstico de DM1 na infância e adolescência produz impactos na rotina familiar e nos cuidados oferecidos ao paciente. Também são verificados impactos nos pacientes e cuidadores tanto diante do diagnóstico quanto ao longo do tratamento da doença.

### **Introdução**

O DM refere-se a um grupo de distúrbios metabólicos comuns que compartilham o fenótipo da hiperglicemia. A etiologia do Diabetes é multifatorial, dependendo de questões genéticas e ambientais.

O Diabetes Mellitus é classificado em dois tipos: tipo 1 e tipo 2. O DM tipo 1 representa o resultado de uma deficiência completa ou quase total de insulina, enquanto o DM tipo 2 é um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por graus variáveis de resistência à insulina, menor secreção de insulina e maior produção de glicose.

O diabetes mellitus tipo 1 resulta da destruição autoimune das células beta produtoras de insulina nas ilhotas de Langerhans<sup>3</sup>. Este processo ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis, é provavelmente desencadeado por um ou mais agentes

ambientais e geralmente progride ao longo de muitos meses ou anos durante os quais o indivíduo é assintomático e euglicêmico. Assim, marcadores genéticos para diabetes tipo 1A estão presentes desde o nascimento, marcadores imunológicos são detectáveis após o início do processo autoimune e marcadores metabólicos podem ser detectados com testes sensíveis, uma vez que tenha ocorrido dano suficiente às células beta, mas antes do início da hiperglicemia sintomática. Esse longo período latente é um reflexo do grande número de células beta funcionais que devem ser perdidas antes que ocorra a hiperglicemia.). O diabetes mellitus tipo 1B refere-se à destruição não autoimune das ilhotas (diabetes tipo 1B).

### **Epidemiologia**

Mundialmente, o diabetes se tornou um sério problema de saúde pública, cujas previsões vêm sendo superadas a cada nova triagem. Por exemplo, em 2000, a estimativa global de adultos vivendo com diabetes era de 151 milhões. Em 2009, havia crescido 88%, para 285 milhões. Em 2020, calcula-se que 9,3% dos adultos, entre 20 e 79 anos (assombrosos 463 milhões de pessoas) vivem com diabetes. Além disso, 1,1 milhão de crianças e adolescentes com menos de 20 anos apresentam diabetes tipo 1<sup>4</sup>.

A crescente prevalência de diabetes em todo o mundo é impulsionada por uma complexa interação de fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos. O aumento contínuo se deve, em grande parte, ao aumento do diabetes tipo 2 e dos fatores de risco relacionados, que incluem níveis crescentes de obesidade, dietas não saudáveis e falta de atividade física. No entanto, os níveis de diabetes tipo 1, com início na infância, também estão aumentando.

Estima-se que mais de 88 mil brasileiros tenham DM1 e que o Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência de DM1 no mundo, segundo a International Diabetes Federation. Embora a prevalência de DM1 esteja aumentando, corresponde a apenas 5 a 10% de todos os casos de DM. É mais frequentemente diagnosticado em crianças, adolescentes e, em alguns casos, em adultos jovens, afetando igualmente homens e mulheres. Subdivide-se em DM tipo 1A e DM tipo 1B, a depender da presença ou da ausência laboratorial de autoanticorpos circulantes, respectivamente<sup>5</sup>.

## **Etiologia**

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células  $\beta$  pancreáticas, ocasionando deficiência completa. A doença é classificada em duas categorias - Tipo 1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células  $\beta$  comprovada por exames laboratoriais; - Tipo 1B: deficiência de insulina de natureza idiopática<sup>6</sup>.

### Diabetes mellitus tipo 1A

Forma mais frequente de DM1, confirmada pela positividade de um ou mais autoanticorpos. Em diferentes populações, descreve-se forte associação com antígeno leucocitário humano (human leukocyte antigen, HLA) DR3 e DR4. Embora sua fisiopatologia não seja totalmente conhecida, envolve, além da predisposição genética, fatores ambientais que desencadeiam a resposta autoimune. Entre as principais exposições ambientais associadas ao DM1 estão infecções virais, componentes dietéticos e certas composições da microbiota intestinal<sup>7</sup>.

### Diabetes mellitus tipo 1B

A denominação 1B, ou idiopático, é atribuída aos casos de DM1 nos quais os autoanticorpos não são detectáveis na circulação. O diagnóstico apresenta limitações e pode ser confundido com outras formas de DM diante da negatividade dos autoanticorpos circulantes, de modo concomitante com a necessidade precoce de insulino-terapia plena. As recomendações terapêuticas são as mesmas do DM tipo 1A e não há evidências de riscos distintos para as complicações crônicas entre os subtipos<sup>8</sup>.

### Fisiopatologia

A doença resulta de um conjunto de interações de fatores genéticos, ambientais e imunológicos que acabam acarretando a destruição das células beta pancreáticas, e, assim, a síntese de insulina.

É um complexo que resulta de uma reação autoimune dirigida contra as ilhotas pancreáticas. Acredita-se que indivíduos com suscetibilidade genética apresentem uma massa

normal de células beta no nascimento, porém começam a perder essas células em consequência da destruição autoimune que ocorre ao longo dos meses e ano.

Acredita-se que esse processo autoimune seja desencadeado por um estímulo infeccioso ou ambiental e sustentado por uma molécula específica da célula beta. Na maioria dos pacientes, marcadores imunológicos aparecem após o evento desencadeante, porém, antes de o diabetes se tornar manifesto.

O principal gene de suscetibilidade ao DM tipo 1 fica localizado na região HLA do cromossomo 6. Os polimorfismos no complexo HLA são responsáveis por 40 a 50% do risco genético para o surgimento do DM tipo 1. Essa região contém genes que codificam as moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe II, que apresentam o antígeno às células T auxiliares, e dessa forma, participam do desencadeamento da resposta imune<sup>9</sup>.

Apesar de o pâncreas possuir outros tipos de células como a alfa, delta e PP, elas são poupadas da destruição autoimune. Essa destruição se dá por um processo inflamatório, que diminui após a destruição, fazendo com que as ilhotas se tornem atroficas.

A infiltração linfocítica no processo inflamatório das ilhotas pancreáticas se denomina insulite. Alguns são os achados patológicos do processo autoimune na DM 1:

- Autoanticorpos contra células das ilhotas;
- Linfócitos ativados nas ilhotas, nos linfonodos pericancreáticos e na circulação sistêmica;
- Linfócitos T que proliferam quando estimulados por proteínas das ilhotas;
- Liberação de citocinas dentro da insulite;

As células beta são suscetíveis ao efeito tóxico de algumas citocinas, porém, os mecanismos precisos de sua morte ainda são desconhecidos. Entretanto, há indícios de que podem envolver formação de metabólitos do óxido nítrico, apoptose e citotoxicidade direta da célula TCD8+.

A destruição das ilhotas é mediada por linfócitos T e não pelos autoanticorpos dirigidos contra as células das ilhotas, pois esses anticorpos em geral não reage com a superfície celular dessas células e não são capazes de transmitir o DM sozinhos.

Os mecanismos supressores do sistema imune são ineficazes ou apenas temporariamente efetivo para diminuir a velocidade de destruição das células beta.

Os autoanticorpos contra as células das ilhotas (ICAs) são uma combinação de diferentes anticorpos dirigidos contra moléculas das ilhotas pancreáticas, como GAD, insulina, IA-2/ICA-512 e ZnT-8, e funcionam como marcadores do processo autoimune do DM tipo 1<sup>10</sup>.

Os testes para ICAs podem ser úteis na classificação do DM tipo 1 como realmente tipo 1 e na identificação dos indivíduos que não são diabéticos e que correm o risco de desenvolver DM1.

Alguns fatores ambientais podem se comportar como efeitos desencadeantes, tais como Cocksackie, rubéola, enterovírus, proteínas do leite bovino e compostos de nitrosureia.

### **Quadro clínico**

É importante destacar que as características do diabetes só se tornam manifestos quando 70-80% das células beta já foram destruídas.

Principais sintomas do DM tipo 1: vontade de urinar diversas vezes; fome freqüente; sede constante; perda de peso; fraqueza; fadiga; nervosismo; mudanças de humor; náusea; vômito.

- Poliúria: Aumento na quantidade de vezes que vai ao banheiro;
- Polaciúria: sintoma urinário caracterizado por aumento do número de micções com diminuição do volume da urina;
- Polifagia: Aumento do apetite;
- Perda de peso não explicada (DM1);
- Polidipsia: Sede intensa;
- Fome intensa e Visão turva;
- Fadiga, Nervosismo, Mudanças de humor, Náuseas e Vômito;
- Sensação de ouvido tapado, zumbido, dificuldade de compreensão, Demora em responder perguntas, desequilíbrio, mal desempenho escolar, vertigo.

### **Diagnóstico**

Diagnóstico em crianças: Suspeita de diabetes em crianças e jovens com menos de 18 anos de idade com base nos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>11</sup>:

- Em um paciente sintomático, glicemia aleatória  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) ou
- Glicemia de jejum  $\geq 7.0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL) ou
- Nível de glicose plasmática  $\geq 11.1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dL) 2 horas depois de uma carga de glicose oral de 75 g
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6.5\%$  ( $\geq 48$  mmol/mol).



Raramente, um paciente adulto é diagnosticado com diabetes do tipo 1 durante exames de sangue rotineiros. Esta afecção é diagnosticada muito antes do desenvolvimento das complicações crônicas. O NICE recomenda diagnosticar o diabetes do tipo 1 com base em aspectos clínicos se um paciente adulto apresentar hiperglicemia, tendo em mente as características de apresentação clínica típica detalhada acima<sup>12</sup>. Não descarte o diagnóstico de diabetes do tipo 1 se o paciente tiver IMC >25 kg/m<sup>2</sup> ou tiver mais de 50 anos. Mediante o diagnóstico, encaminhe imediatamente o paciente para o serviço de rastreamento oftalmológico local. O aconselhamento para adultos com diabetes do tipo 1 deve ser coordenado entre uma equipe multidisciplinar capacitada para atenção ao diabetes.

### **Diagnóstico diferencial**

Diabetes monogênico: diabetes juvenil de início na maturidade: O diabetes juvenil de início na maturidade (MODY) é a forma mais comum de diabetes monogênico e afeta de 1% a 2% das pessoas com diabetes<sup>13</sup>.

#### Diabetes neonatal: diagnosticado com menos de 6 meses de idade.

Diabetes tipo 2: Geralmente, os sinais de resistência insulínica (como acantose nigricans) devem ser procurados e, em caso de ausência, a suspeita clínica de diabetes do tipo 1 é maior.

Diabetes autoimune latente do adulto (LADA): A idade típica de início do diabetes é superior a 30 anos. Os pacientes geralmente não são obesos e respondem inicialmente a mudanças no estilo de vida e a agentes orais. A produção de insulina diminui gradualmente (entre os 6 meses e os 5 anos), pelo que o tratamento com insulina é necessário

### **Tratamento**

Em alguns pacientes, nos primeiros meses de doença pode não haver necessidade do uso de insulina, o que ocorrerá inexoravelmente dentro de alguns meses por destruição da reserva pancreática de insulina. No diabetes tipo 1, pode observar-se mais comumente o início abrupto da doença com quadro clínico exuberante. Estes indivíduos em geral são magros ou de

peso normal é bastante instáveis, sendo difícil o controle metabólico da doença, podendo ocorrer quadros de cetoacidose diabética, vontade de urinar diversas vezes, fome frequente, sede constante, fadiga, náuseas e vômitos<sup>14</sup>.

Como o DM1 se caracteriza por produção insuficiente de insulina, o tratamento medicamentoso depende da reposição desse hormônio, utilizando-se de esquemas e preparações variados e estabelecendo-se “alvos glicêmicos” pré e pós-prandiais para serem alcançados. Em todas as faixas etárias, a reposição da insulina deve tentar atingir o perfil mais próximo possível do fisiológico. O tratamento com insulina deve ser iniciado o mais rápido possível após o diagnóstico (geralmente dentro das 6 horas, em caso de cetonúria), para prevenir a descompensação metabólica e a cetoacidose diabética. Algumas condições relacionadas à faixa etária devem ser lembradas e consideradas na montagem do esquema terapêutico. Os adolescentes, por exemplo, costumam apresentar esquemas alimentares que fogem à rotina, com maior dificuldade de controle metabólico e, frequentemente, maior risco de hipoglicemias graves alternadas com hiperglicemias, sendo de grande importância tentar incentivar a motivação e o conhecimento. É a faixa etária em que há maior dificuldade em atingir um bom controle metabólico<sup>15</sup>.

Plano alimentar: O plano alimentar implica evitar açúcares refinados, de absorção rápida, e instituir uma alimentação equilibrada do ponto de vista de conteúdo de carboidratos (50 a 60%), proteínas (15%) e gorduras (30%), o que propicia uma alimentação de alta qualidade e que deveria ser consumida por todos, com diabetes ou não, visto que é muito mais saudável do que a maioria dos esquemas alimentares consumidos por crianças que não tem diabetes<sup>16</sup>.

A ingestão calórica segue a regra de Holiday:

100 kcal/kg até 10 kg de peso corpóreo;

$1.000 + (\text{kg} - 10) \times 50$  em crianças com massa entre 10 e 20 kg;

$1.500 + (\text{kg} - 20) \times 20$  em crianças com mais de 20 kg.

Um aumento de 10 a 20% no cálculo calórico será justificado se a atividade física for mais intensa.

### **Insulinoterapia**

Como a insulina é destruída no estômago, ela não pode ser administrada por via oral. A insulina é injetada na pele, na camada de gordura, normalmente no membro superior, na coxa ou na parede abdominal. O uso de seringas pequenas com agulhas finas torna as injeções

praticamente indolores. Um dispositivo de bomba de ar que injeta a insulina sob a pele pode ser utilizado em indivíduos que não suportam agulhas. Uma caneta de insulina, a qual contém um cartucho com insulina e é fechada como uma caneta grande, é um modo conveniente para o transporte da insulina, especialmente para aqueles que tomam injeções diárias longe de casa. Outro dispositivo é a bomba de insulina, a qual bombeia a insulina continuamente de um reservatório através de pequena agulha que é mantida na pele. Os esquemas de insulina variam de uma a quatro injeções por dia. Em geral, existe uma combinação de insulina de ação curta e insulina de ação mais longa. O pâncreas normalmente secreta continuamente pequenas quantidades de insulina durante o dia e a noite. Além disso, sempre que a glicemia aumenta depois da ingestão de alimentos, existe uma rápida secreção de insulina proporcional ao efeito da glicemia produzido pelo alimento. A meta de todos os esquemas de insulina, exceto aquela de uma única injeção é mimetizar esse padrão normal da secreção de insulina o mais próximo possível da resposta a ingestão de alimento e aos padrões de atividade<sup>17</sup>.

**Insulina de Ação Rápida:** A insulina de ação rápida, como a insulina regular, é a que possui a ação mais rápida e curta. Este tipo de insulina frequentemente começa a diminuir a concentração sérica de glicose em 20 minutos, atinge a atividade máxima em 2 a 4 horas e sua ação dura 6 a 8 horas. A insulina de ação rápida é utilizada por indivíduos que tomam varias injeções diárias e é injetada de 15 a 20 minutos antes das refeições.

1. **Insulina de Ação Intermediária:** A insulina de ação intermediária como a de zinco em suspensão ou insulina isofano em suspensão, começa a agir em 1 a 3 horas,
2. atinge a atividade máxima em 6 a 10 horas e sua ação dura 18 a 26 horas. Esse tipo de insulina pode ser utilizada pela manhã, para dar cobertura durante a primeira parte do dia, ou ao entardecer, para prover a quantidade necessária durante a noite.
3. **Insulina de Ação curta:** A insulina de ação curta é comumente administrada 20 a 30 minutos antes da refeição; pode ser administrada isoladamente ou em combinação com a insulina de ação longa.
4. **Insulina de Ação Prolongada:** A insulina de ação prolongada, como a insulina zinco em suspensão de ação prolongada tem um efeito muito reduzido durante as 6 primeiras horas, mas provê uma cobertura durante 28 a 36 horas. Chamada de insulina ultralenta, são por vezes referidas como insulinas sem máximo, porque elas tendem a apresentar uma ação sustentada, longa e lenta, em picos definidos e agudos na ação<sup>18</sup>.

## Referências

1. Smeltzer SC, Bare BG. Histórico e tratamento de pacientes com diabetes mellitus. Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Cap. 37.
2. Batista ML, et al. Avaliação dos resultados da atenção multiprofissional sobre o controle glicêmico, perfil lipídico e estado nutricional de diabéticos atendidos em nível primário. Rev. Nutr. 2005; (18)2.
3. Atkinson MA, Maclaren NK. A patogênese do diabetes mellitus insulino- dependente. N Engl J Med 1994; 331:1428.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8.ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of 15. diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
6. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020.
7. Costa ACF, Rossi A, Garcia NB. Análises dos critérios diagnósticos dos distúrbios do metabolismo de glicose e variáveis associadas à resistência a insulina. J.Bras. Méd. Patol. 2003 abr./jun;39(2): 125-130.
8. International Diabetes Federation. Diabetes atlas 9th edition. 2019.
9. Balda CA, Pacheco AS. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. Rev. Assoc. Méd. Bras. 1999;45(2).
10. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, et al. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB study. Diabetes. 1999.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management. Dec 2020.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. Jul 2021.
13. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab. 2013.
14. Ministério da Saúde. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes mellitus. Sociedade Brasileira de Diabetes.

15. Azevedo MI, Gross JL. Aspectos especiais da dieta no tratamento do diabetes mellitus. Rev. Assoc. Méd Bras. 1990 jul/set;34:181-186.
16. Cercato C, Mancini MC, Arguello AMC. Hipertensão arterial, diabetes melito e dislipidemia de acordo com o índice de massa corpórea: estudo em uma população brasileira. Rev. Hosp. Clin. 2004;59(3):113-117.
17. Grossi SAA, Cianciarullo TI; Manna TD. Caracterização dos perfis glicêmicos domiciliares como estratégia para os ajustes insulinoterápicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Rev. Esc. Enferm. USP. 2003.
18. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. Diabet Med. 2005.

