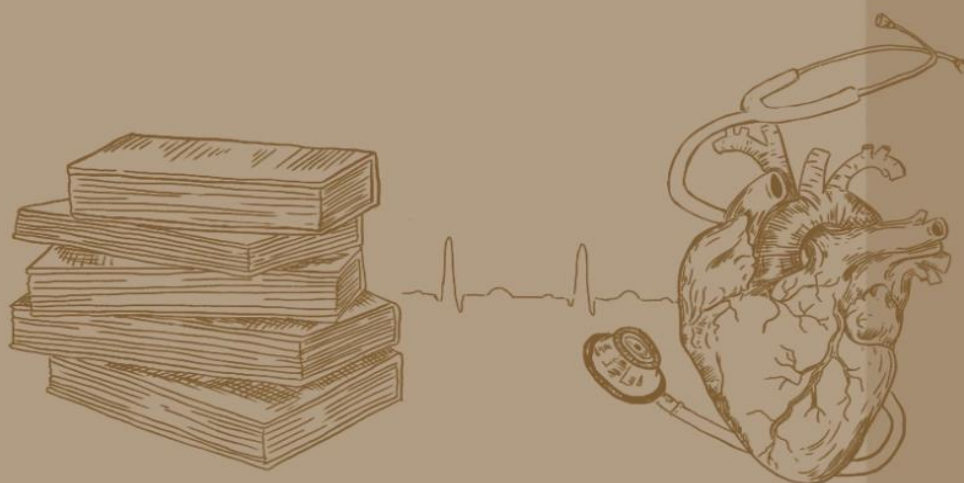


DO BÁSICO AO INTERNATO



ORGANIZADORES: LUCAS HENRIQUE DE CARVALHO MACHADO
MARIANA NUNES LIMA DIAS

DO BÁSICO AO
INTERNATO

Capa: Lara Fonseca Bernardes

Formato: E-book

Nº de Páginas: 213

Ano de edição: 2024

Editora: Univás

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 – Pouso Alegre: Univás, 2024.

213f.: il.

Vários autores

ISBN: 978-65-85924-04-7

1. Semiologia. 2. Neurologia. 3. Psiquiatria. 4. Gastroenterologia. 5. Hematologia. I. Mariana Nunes Lima Dias (Org.) II. 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

PREFÁCIO	8
INTRODUÇÃO	9
<i>Paulo Henrique de Carvalho Machado, Benedito Fabiano dos Reis</i>	
SINAIS VITAIS E ECTOSCOPIA	18
<i>Paulo Henrique de Carvalho Machado, Lucas Henrique de Carvalho Machado, Benedito Fabiano dos Reis</i>	
SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	26
<i>João Elias Gomes de Freitas, Fábio Jardim Bueno e Maycon Melo Lopes</i>	
NEUROSSÍFILIS	34
<i>Ana Carolina Barros Faria e Maycon Melo Lopes</i>	
MENINGITES	49
<i>João Vitor de Sousa Toledo, Emanuel Tiso de Araújo Diniz e Maycon Melo Lopes</i>	
ESCLEROSE MÚLTIPLA	60
<i>Ana Carolina de Oliveira e Maycon Melo Lopes</i>	
TROMBOSE VENOSA CEREBRAL (TVC)	74
<i>Franceliny Couto Gibram, Iasmin Neves Vilela e Maycon Melo Lopes</i>	
CEFALÉIAS	84
<i>Ana Carolina de Oliveira, Ana Helisa Cardoso Machado e Maycon Melo Lopes</i>	
ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO (AIT)	102
<i>Ana Carolina de Oliveira, Ana Helisa Cardoso Machado e Maycon Melo Lopes</i>	
DOENÇA DE PARKINSON	109
<i>Emanuel Tiso de Araújo Diniz, João Vitor de Sousa Toledo e Maycon Melo Lopes</i>	
DELIRIUM	116
<i>Júlia Moreira Barbosa e Vitor Hugo Moreira Marques</i>	
TRANSTORNOS MENTAIS ORG NICOS AGUDOS: DELIRIUM	129
<i>Lais Boczar Dias e Vitor Hugo Moreira Marques</i>	
TRANSTORNOS ANSIOSOS	132
<i>Lais Boczar Dias e Vitor Hugo Moreira Marques</i>	

TRANSTORNO DEPRESSIVO	139
<i>Lais Boczar Dias e Vitor Hugo Moreira Marques.</i>	
TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR	142
<i>Lais Boczar Dias e Vitor Hugo Moreira Marques.</i>	
DEMÊNCIAS	146
<i>Gabriela El-Shaer Soares, Victor de Gioia e Vitor Hugo Moreira Marques.</i>	
SÍNDROMES ICTÉRICAS	156
<i>Anna Julia de Paula Resende e Mário Benedito Costa Magalhães.</i>	
PANCREATITE.....	175
<i>Maria Eduarda Faria Coelho Costa, Maria Laura Resch Ribeiro Maglioni e Mário Benedito Costa Magalhães.....</i>	
COLANGITE.....	189
<i>Amanda Dias Pereira, Stefany Margini Paulini dos Santos e Mário Benedito Costa Magalhães.</i>	
ANEMIAS.....	196
<i>Luíz Giovanni Teixeira Rigato, Lucas Miranda de Mello e Michelle Petrolli Silveira de Souza</i>	

PREFÁCIO

No momento em que tanto se fala de Inteligência Artificial, consultas online, “atores de pacientes”, fiquei muito feliz em prefaciá-lo um livro feito por estudantes de Medicina.

Não existe medicina sem a Semiologia, ou seja, o diálogo com o paciente, o contato do exame físico, o raciocínio para o diagnóstico final e o diagnóstico diferencial.

São Marcos faz referência em seu Evangelho de uma cura que Jesus fez passando saliva nos olhos de um cego. Hoje compreendemos que a cura vem do interior do Médico e ao tocar um paciente ele transmite esperança e segurança independente da cura.

Os autores servirão de exemplo aos colegas que o aprendizado da Medicina exige sacrifícios, mas que serão recompensados no futuro. Excelente livro com capítulos variados, didáticos e atualizados.

Escrever um livro me parece que é como ter um filho. Passado a alegria do nascimento vem a obrigação de cuidar para que ele cresça, se desenvolva e adquira novos conhecimentos.

Espero que vocês vivam esse momento com alegria e orgulho, porque ele é único.

Sejam felizes, vocês merecem.

Jupi

INTRODUÇÃO

Paulo Henrique de Carvalho Machado, Benedito Fabiano dos Reis

A anamnese, conhecida também por história clínica, obtém dados para guiar e encaminhar o raciocínio do profissional para diagnósticos e prognósticos possíveis, assim, a torna uma das funções mais importantes. Pode-se dizer que a anamnese é o primeiro passo para a relação entre médico e paciente, pelos cuidados e pelo interesse demonstrado pelo médico^{4,5}.

Para o médico chegar a um resultado concreto e correto (diagnóstico), o médico faz perguntas e ouve as queixas e respostas descritas pelo seu paciente. Juntamente com sua experiência e o conhecimento médico adquirido durante seus anos de profissionalismo, o qual vai aprimorando esse modo de desenvolver e elaborar diagnósticos e prognósticos, por exemplo, as perguntas vão se tornando mais diretas e conseqüentemente consomem menos tempo para formular hipóteses. No entanto quanto maior for o conhecimento do médico ficará mais fácil e rápido formular questionamentos que o aproximam do diagnóstico correto, além do que, é sempre preciso ter em mente que é suposto ter mais manifestações raras de enfermidades habituais ao invés de apresentações típicas de enfermidades raras^{1,9}.

A abordagem do diagnóstico é baseada em duas etapas principais: exploração da queixa inicial, havendo uma série de questionamentos detalhados; e a utilização de uma ideia epidemiológica, considerando as doenças mais prevalentes no segmento populacional característico do paciente¹¹.

Muitas vezes, o diagnóstico e prognóstico são feitos porque é reconhecido um determinado padrão na apresentação da enfermidade. Por exemplo: as lesões de pele em que a experiência do profissional em sua carreira é crucial, pois não é apenas reconhecido o aspecto visual, mas de outros sentidos, como, olfato (odor), o timbre de voz, à palpação em determinadas áreas do corpo^{1,3}.

Este “olho clínico” é mais frequente em médicos com maior experiência, que é o reconhecimento de certos padrões já citados anteriormente. Como o jeito do paciente se movimentar, a forma dele de se expressar, um toque simples como um aperto de mão. Tais situações fazem com que o médico se lembre de algo já visto ou estudado anteriormente, acelerando o processo de formulação de hipóteses mesmo com quase nenhum dado de história ou exame clínico. Muitas vezes alguns médicos experientes não conseguem estabelecer este ato e não conseguem ensinar aos alunos porque pensaram em tal hipótese ou justificar certas perguntas feitas aos pacientes⁶.

Não é mais aconselhável realizar, atualmente, o método de uma história completa, pois ela duraria muito tempo tornando-se uma carga desnecessária para o entrevistador e entrevistado, além de que ela deixaria necessariamente de conter um ou outro dado, porque é impossível fazer todos os tipos de questionamentos para todos os pacientes, tal como o exame completo que nunca será absolutamente completo, assim, sempre tendo algo em falta. Esse método não leva em conta a individualidade, suas características e queixas de cada pessoa, e principalmente o impacto de suas queixas na sua rotina, portanto, não deve ser mais utilizado pelos médicos⁵.

Identificação

Sendo uma das formas como um primeiro contato, há a identificação, que deixa o paciente mais à vontade antes de ser relatado suas queixas. Ela ocorre na primeira consulta, onde é perguntado sobre o nome, idade, sexo, origem étnica, profissão, local de nascimento e procedência atual, religião, grau de escolaridade, estado civil telefone para contato, e-mail, plano de saúde, endereço, nome dos parentes próximos e local, data e hora do exame clínico^{1,3}.

Queixa principal

Após a feitura da identificação, deve ser feito um questionamento em relação ao motivo que levou o paciente a procurar atendimento médico. Eventualmente o paciente irá relatar sintomas (dor de cabeça, tosse, dor de garganta, febre), entretanto nem sempre a queixa principal corresponde ao sintoma principal. Mas também há outras preocupações (emagrecimento, hipertrofia, parar de fumar, ou apenas verificar se a saúde está boa), ou por motivos de encaminhamento (avaliação de risco pré-operatório, ou outros tipos de avaliações)^{9,11}.

Essa parte da história clínica deve ser bem curta, podendo até ser escrita tanto com o linguajar habitual, ou em termos médicos. Não deve ser escrita como um diagnóstico e prognóstico, porque não é possível se ter um diagnóstico preciso até este ponto. Deve-se evitar, por exemplo, “enxaqueca há um dia”, preferindo usar “dor de cabeça (ou cefaleia) há um dia”^{1,6}.

História da Doença Atual (História da moléstia atual)

Após o registro da queixa principal, iniciamos a história do paciente, que possibilita um aprofundamento das queixas, assim como adquirir dados importantes obtidos de tal diálogo.

Pergunta-se e é registrado sobre o início dos sintomas, como evoluíram e como estão no momento, o aparecimento de outras alterações no período, esclarecendo todos os detalhes pertinentes¹¹.

Embora relatada pelo paciente, a história é coletada pelo profissional e por ele deve ser anotada, seguindo uma ordem cronológica e procurando dar sentido e encadeamento aos fatos. É interessante que o médico faça suas anotações após ouvir a história. Dessa forma é possível conseguir obter uma ordem cronológica com mais sentido, mais pertinência, além de poder esclarecer pontos obscuros, tornando a história mais clara e linear. Ademais o hábito de primeiro ouvir e perguntar e depois anotar, apesar de deixar um pouco mais comprida a entrevista, permite que o médico se concentre mais no que está sendo falado e mantenha um contato visual constante o que pode ajudar a verificar informações não verbais que, de outro modo, poderiam se perder, sem contar o ganho na relação médico-paciente^{9,10}.

De uma maneira geral, todos os dados pertinentes na queixa principal devem estar nessa parte da anamnese. Além disso, dados positivos ou negativos, relativos a uma determinada área do organismo investigado a partir da queixa principal, devem ser inseridos na história da moléstia atual é recomendado evitar ao máximo fazer um relato das visitas feitas pelo paciente a outros médicos e hospitais, principalmente se for muito extenso, devendo-se fazer um resumo dessas ocorrências (“Após passar por dois hospitais, foi medicado com o medicamento W, com melhora parcial”). Deve colocar na história possíveis repercussões da enfermidade atual sobre aspectos profissionais, familiares, psicológicos e religiosos. Perguntar sobre possíveis limitações de suas atividades por incapacidade ou por temores associados à queixa^{3,6}.

É necessário tomar alguns cuidados ao executar tal parte da anamnese, como:

- Usar perguntas abertas permite ao paciente dialogar de uma forma mais familiarizada, obtendo-se mais detalhes que poderiam não ser obtidos.
- Evitar histórias muito longas, pois é preferível uma transcrição objetiva e sintética das informações obtidas ordenando-a cronologicamente
- Deixar claras as possíveis relações de causa e efeito.

- Não usar excessivamente as expressões “o paciente refere” ou “o paciente conta”.
- Escrever de forma legível, lembre-se que é um documento médico, deve ficar claro para qualquer pessoa que vá lê-lo, e não só para você.

O impacto da condição de saúde/doença na funcionalidade da pessoa

As enfermidades ou alterações na saúde de um indivíduo podem ocasionar perdas na sua funcionalidade. Portanto é necessário questionar o que o paciente deixou de fazer em razão de sua condição atual de saúde. Fornecendo, assim, uma visão do impacto da doença na vida do mesmo^{4,5}.

História patológica pregressa

Na HPP vêm as seções que vão colocar em contexto nossos pacientes, sendo elas seus potenciais riscos genéticos e hábitos de vida, como é sua interação com sociedade, família, amigos e religião. Essa ordem não precisa ser exatamente fixa, podendo e devendo sofrer alterações conforme as conveniências do entrevistador e rotinas do serviço^{3,6}.

Fazemos um questionário aos pacientes para obtermos as seguintes informações:

- Doenças pregressas (já resolvidas ou em curso) que possam ter influência no quadro atual. Dar maior relevância a doenças que são importantes fatores de risco ou de morbidade, como: depressão, transtornos ansiosos, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, doenças cardiovasculares, asma entre outros.
- Medicamentos em uso, (analgésicos, anti-inflamatórios, antialérgicos, descongestionantes, antiespasmódicos, anticoncepcionais orais). É importante lembrar de outros meios de tratamentos que poderiam interferir em medicações prescritas (chás, remédios naturais, florais).
- Procedimentos cirúrgicos e obstétricos, inclusive exames de pré-natal, história de traumas, com detalhes de tempo de internação, procedimentos realizados e etc⁶. As consultas de pré-natal são, para muitos pacientes, as únicas consultas médicas por elas

realizadas, sendo, por isso, um bom momento para detectar diabetes, hipertensão, infecções sexualmente transmissíveis⁸ e etc⁷.

- Consultas de rotina para observação relacionadas a doenças prevalentes (como *papanicolaou* e mamografia para mulheres), anotar valores e a última vez em que foram realizadas exame sanguíneo (glicemia de jejum e dosagem do colesterol e suas frações, sem o paciente estar utilizando cortisol, ou algum medicamento).
- Conferir a carteira de vacinação dependendo de sua faixa etária, doenças concomitantes, presença de condição geneticamente determinada, programação de viagens para áreas endêmicas ou presença de comorbidades.
- Alergias e intolerâncias a remédios e alimentos. Formando conexões de causa-efeito. Mesmo que as informações não sejam conclusivas, vale a pena deixar registrado.
- Costumes fisiológicos, ciclo menstrual (questionamento relacionado ao começo das menstruações e o início da menopausa), costume intestinal e se houve alteração na enfermidade atual.
- Fazer um breve questionamento relacionado ao descanso noturno (sono, se ronca ou não, se possui moleza diurna, dificuldades para dormir, como insônia. Muitas doenças clínicas atrapalham a qualidade e a facilidade ou dificuldade para dormir no período noturno.
- Procurar fazer perguntas ao paciente em relação ao seu humor atual ou nos últimos dias, se ele se sente ansioso, triste, felicidade.
- Questionar sobre a vida sexual do paciente^{7,8}.

História fisiológica

A HF é basicamente a história de nascimento e o crescimento do paciente, condições da gravidez materna e parto, se houve algum tipo de irregularidade, drogas ilícitas, tabagismo, álcool, infecções, se foi pré-natal, até mesmo se houve algum tipo de dieta. Crescimento Neuropsicomotor (em qual idade engatinhou, andou, aprendeu a dialogar se teve algum tipo de doença neonatal). Quando tiveram início e desenvolvimento da vida escolar, início da puberdade, em que idade começou o ciclo menstrual, atividade sexual e gestações^{7,8}, em qual período ocorreu a menopausa e da última menstruação^{3,6}.

História familiar e social

A história familiar é referente ao histórico de condições de saúde relacionado aos familiares ou pessoas que convivem com o paciente, os quais são ou podem ser os pais, avós, irmãos, animais de estimação, netos, vizinhos, cônjuges, parceiros de trabalho, e em caso tenha algum óbito por causa de alguma enfermidade, é necessário informar a causa, e a idade do falecido^{2,9}.

Já a história social analisa os aspectos sociais como o estilo de vida e condições em relação ao processo de saúde-doença do paciente. Tal etapa é dividido em passos^{4,5}:

- Verificar o nível educativo do paciente, caso tenha havido uma interrupção, questionar sobre o motivo.
- Verificar sobre a ocorrência de doenças consideradas ocupacionais em relação ao trabalho, como química, mecânica, biológica. Deve-se questionar sobre o tipo de trabalho, local e quanto tempo é utilizado para tal, e caso tenha sido exposto em relação a algum tipo de risco ou acidente.
- Verificar a habitação do paciente, tipo de casa (tijolo, alvenaria e etc.), tipo de piso, telha, se há saneamento básico e questionar a qualidade de água (se é potável ou não), encanamento de água, banheiro, quantos quartos e cômodos a habitação possui, energia elétrica, coleta de lixo e se já foi picado por algum tipo de percevejo que possui fortes riscos à saúde, como o barbeiro, mosquito-palha ou malária.
- Verificar deslocamentos para áreas com riscos podendo até ser riscos endêmicos ou epidêmicos.
- Verificar se possui algum vício ou convive com pessoas que possuem, seja por tabagismo, drogas ilícitas ou álcool.
- Verificar as condições socioeconômicas do paciente: quantas pessoas moram na mesma habitação, quem atribui a renda familiar e quanto o seu valor.
- Verificar o tipo, a quantidade e qualidade da alimentação diária, ou se possui.
- Verificar a cultura da pessoa, sendo ela a religião, doutrina ou crença, podendo influenciar na doença e no tratamento.
- Verificar se faz algum tipo de exercício físico diário, se possui atividades de lazer, e local onde se banha.

Interrogatório sobre os diversos aparelhos e sistemas

A ISDAS, não só tem seu objetivo como uma complementação da História da Moléstia Atual, mas pode gerar hipóteses que não têm relação direta com as informações adquiridas na HMA (HDA)⁹.

Este patamar encerra todas as lacunas e dúvidas (do paciente e do médico) que existiram até esse momento, principalmente após a HDA, podendo ter sintomas, ou algo que foi esquecido intencionalmente ou por causa que o paciente esqueceu¹⁰.

Nesta etapa começa a investigação dos sintomas, o qual deve ser crânio-caudal e, preferencialmente, por segmentos. Deve-se registrar os sintomas sentidos e negados, sendo que, os sentidos, devem ser caracterizados como^{1,3}:

- Sintomas Gerais: Febre, desidratação, bulimia, calafrio.
- Pele: Coloração alterada, textura, umidade, temperatura, edema, alteração de fâneros, alergias constantes.
- Cabeça: Dor de cabeça (cefaleia), vertigem, tontura.
- Olhos: Dor, lacrimejamento em excesso, secreções, queimação, hemorragias conjuntivais, sensações anormais.
- Nariz generalizado: congestões nasais, corrimento, epistaxe, dor na topografia dos seios paranasais, olfato afetado, espirros demasiados.
- Ouvidos: Alucinações auditivas, zumbidos, dor, ocorrência.
- Boca e Garganta: Conservação dentários, sangramento e lesões, disfagia, dor, voz afetada, fenda palatina, palato ogival.
- Pescoço: Dor, limitação do movimento, rigidez excessiva, linfonodos e tireóide volumosos e bem aparentes.
- Tórax: Alterações da feição, forma e tamanho.
- Mamas: alteração no tamanho, dor, secreções, nódulos, retrações.
- Sistema Respiratório: Tosse, dor torácica, expectoração, dispneia, cianose.
- Sistema Cardiovascular: dor, palpitações, dispneia de esforço e paroxística noturna, cianose, edema.

- Sistema Digestório: Alterações do paladar ou ao deglutir, náuseas e vômitos, eructação, intolerâncias a certos alimentos, sangramento anal, presença de hemorroidal, incontinência fetal.
- Sistema urinário: Urina demasiada ou escassa, variedades na cor, desconforto, dor, incontinência urinária, gotejamento terminal, infecções eventuais, cólicas em francos e fossas ilíacas.
- Psiquismo: Alterações do humor, sono e apetite, irritabilidade, ansiedade, depressão, medo, agitação motora em excesso.
- Sintomas endócrinos: polifagia, polidipsia, emagrecimento sem alteração de apetite, sensibilidade ao frio e ao calor.
- Região Inguinal e Perineal: Dor, prurido, tumorações, ulcerações.
- Sistema Genital feminino e masculino:
 - Feminino: Alterações no ciclo menstrual, corrimento genital, dismenorréia, úlceras, dor às relações sexuais.
 - Masculino: Feridas, úlceras, secreção peniana, massas escrotais, impotências.
- Sistema locomotor: Dor e deformações ósseas, dificuldade em realizar movimentos, edemas articulares e periarticulares, rigidez articular, espasmos musculares, nódulos, fraturas espontâneas.
- Sistema nervoso: Cefaléia, tontura, perda de consciência, crises de ausência, vertigem, amnésia, alterações da fala, do estado emocional, da orientação, da memória, da visão, da audição, do sono, da coordenação motora, da marcha, da motricidade voluntária e da sensibilidade, tremores.
- Sistema Hemolinfopoiético: Alterações na coloração da pele, perda de peso, febre, prurido, dor, aumento de volume nos linfonodos, icterícia, alterações da coloração da urina (hematúria macroscópica).
- Sistema Vascular Periférico: Dor, cianose, varizes em pernas, e alteração na cor das pernas.

Referências

- 1-Barrows HS, Norman GR, Neufeld VR, Feightner JW. The clinical reasoning of randomly selected physicians in general medical practice. *Clin Invest Med.* 1982;5.
- 2-Bennett RL. The family medical history. *Prim Care Clin Office Pract.* 2004;31:479-95.
- 3-Benseñor IJM. Avaliação do papel da anamnese, exame clínico e exames complementares no diagnóstico clínico de pacientes ambulatoriais. 2003. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2003.
- 4-Håkansson EJ, Holmström IK, Kumlin T, Kaminsky E, Skoglund K, et al. "Same same or different?" A review of reviews of person-centered and patient-centered care. *Patient Educ Couns.* 2019;102(1):3-11.
- 5- Lopes JMC. Consulta e abordagem centrada na pessoa. In: Gusso G, Lopes JMC. *Tratado de medicina de família e comunidade.* Porto Alegre: Artmed; 2012.p. 113-23.
- 6-Neufeld VR, Norman GR, Feightner JW, Barrows HS. Clinical problem-solving by medical students: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Med Ed.* 1981;15:315
- 7-Nusbaum MR, Hamilton CD. The proactive sexual health history. *Am Fam Physician.* 2002;66(9):1705-22.
- 8-Rubin ES, Rullo J, Tsai P, Criniti S, Elders J, Thielen JM, et al. Best practices in North American pre-clinical medical education in sexual history taking: consensus from the summits in medical education in sexual health. *J Sex Med.* 2018;15(10):1414-25.
- 9-Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine.* 2. ed. Boston: Little, Brown and Company. 1991.
- 10-Sandler G. The importance of the history in the medical clinic and the cost of unnecessary tests. *Am Heart J.* 1980;100(Part 1):928.
- 11-Stewart M. *Medicina centrada na pessoa: transformando o método clínico.* Porto Alegre: Artmed;2010.

SINAIS VITAIS E ECTOSCOPIA

Paulo Henrique de Carvalho Machado, Lucas Henrique de Carvalho Machado, Benedito

Fabiano dos Reis

Sinais vitais

Geral

Os sinais vitais compõem a porção mais simples do exame físico geral, mas também estão entre as mais importantes informações que se pode colher do paciente. Os quatro clássicos sinais vitais são: temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e frequência respiratória¹.

Como obter e valores de normalidade

-Temperatura (°C): em adultos, a forma mais cômoda e fácil para se ter essa referência é pelo oco axilar. Mas, sempre devemos ter em mente que é possível obter a temperatura pela via oral, pela via retal e pela via timpânica (que têm valores de referência diferentes!) Ainda, em um estudo recente também estimou-se a temperatura normal da urina. Os valores de referência variam conforme autores (alguns aceitam a temperatura axilar até 37°C)².

Tabela 1: Valores de referência para temperatura corporal

Local	Temperatura
Axilar	35,5-37,3°C
Oral	35,7 a 37,7°C
Retal	36,8-37,5°C
Timpânica	35.6–37.4°C
Urina	36,6-37,5°C

Fonte: *Normal body temperature: a systematic review*

-Pressão arterial (mmHg): segundo a *american heart association* (AHA), a hipertensão é diagnosticada quando os valores de pressão sistólica se encontram igual ou acima de

140mmHg e/ou diastólica igual ou acima de 90mmHg. A mensuração deve ser feita conforme o método palpatório-auscultatório, em ambos os membros superiores para maior acurácia. Deve-se sempre ter em mente que a pressão pode variar conforme a posição do paciente (decúbito dorsal, sentado e em ortostase)³. Há classificações segundo a AHA:

Tabela 2: Valores de pressão arterial segundo a AHA

Classificação	Sistólica		Diastólica
Normal	< 130	e/ou	< 85
Limítrofe	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão grau I	140 a 159	e/ou	90-99
Hipertensão grau II	≥ 160	e/ou	≥100

Fonte: AHA, clinical practice guidelines.

-Frequência cardíaca: a frequência cardíaca (ou pulso) pode ser examinada pela palpação de artérias: radial, braquial, carótida, aorta (se palpável), femorais, tibiais posteriores e dorsais dos pés. Devemos perceber a característica do pulso, se está fraco ou forte, fino ou aumentado, se há arritmias perceptíveis⁴.

Tabela 3: Valores de frequência cardíaca

Frequência cardíaca	Valor
Bradicardia	< 60 bpm
Normal	60 a 100 bpm
Taquicardia	>100 bpm

Fonte: Lopez, 2020.

-Frequência respiratória: medida pelos movimentos respiratórios (expansibilidade torácica ou abdominal). Verificar se há algum desconforto do paciente para ventilar, utilização da musculatura acessória, assimetrias na ventilação, incapacidade de falar frases completas ou um esforço excessivo para falar⁵. Os valores se encontram na tabela 4:

Tabela 4: Valores de frequência respiratória

Frequência respiratória	Valor
Bradipneia	≤ 8 irpm
Eupneia	12 a 20 irpm
Taquipneia	≥ 25 irpm

Fonte: Royal College of Physicians

Ectoscopia

Geral

A ectoscopia se inicia ao primeiro contato, quando o paciente entra na sala em que será atendido por você. É feita pelo olhar que todo estudante desenvolve ao contato dia a dia com o paciente. A sequência que se deve seguir quanto à ectoscopia varia conforme os sintomas do seu paciente. De uma maneira geral, os principais pontos a serem observados no momento de primeiro contato com o paciente:

- Estado geral
- Fácies
- Nível de consciência
- Fala e linguagem
- Colaboratividade
- Estado nutricional
- Tipo constitucional e morfologia geral do corpo
- Peso e medidas antropométricas (em um primeiro momento, estimado)
- Desenvolvimento físico
- Atitude
- Movimentos involuntários
- Veias superficiais

- Esforço respiratório

Já os pontos mais específicos, que necessitam de um exame mais direcionado e que necessitam que você busque no seu paciente (palpando, inspecionando):

- Hidratação
- Presença de palidez
- Presença de cianose
- Presença de rubor
- Presença de icterícia
- Espessura, elasticidade e mobilidade
- Pele e fâneros

Discorreremos rapidamente de temas que apresentem características específicas e que necessitem de observações.

Forma realizar a ectoscopia

Estado geral

Avalia o paciente como um todo, como ele se apresenta para você de forma voluntária, mas também como ele aparenta estar. Pode direcionar e ajudar no diagnóstico, pois um paciente com uma enfermidade mais agravada não se mostrará feliz ou disposto.

O inverso também pode ocorrer, em um paciente acometido por uma doença grave, mas que se apresenta bem e disposto, indicando um bom prognóstico.

Usamos: bom, regular e mau estado geral (BEG, REG, MEG respectivamente).

Fácie

É o conjunto de dados que a face do paciente nos fornece, sendo o resultado de diversos processos fisiológicos e exógenos que convergem para que aquela fácie ocorra. Um exemplo clássico é a fácie cushingóide, caracterizada por rosto redondo, atenuação de traços, acne, podendo ser oriunda de administração exógena de corticosteróides, ou por um tumor da suprarrenal.

Fala e linguagem

Pode ser alterada por dois fatores principais: alterações na produção da voz ou alterações neurológicas (confusão mental, obnubilação etc). Principais alterações são: disfonia, disartria, disfasia, dislalia, disritmolalia, dislexia, disgrafia, afasia.

Estado nutricional, morfologia geral do corpo e peso

São três aspectos que se misturam, e que apesar de parecerem o mesmo, são avaliações distintas.

O estado nutricional leva em conta o peso do paciente, mas também outros aspectos como o panículo adiposo, a musculatura, o estado geral, a pele e os pêlos do paciente. Um bom exemplo de estado nutricional seria de um paciente portador de pelagra (deficiência de niacina e outros nutrientes), que apesar de muitas vezes se mostrar dentro de um peso e IMC normais, tem lesões de pele que indicam desnutrição crônica.

A morfologia geral do corpo já avalia o tipo de corpo que o paciente possui (brevilíneo, normolíneo ou longilíneo), bem como a distribuição de gordura. Pacientes que possuem a síndrome de Cushing, por exemplo, tendem a acumular gordura de forma central, na região abdominal, possuindo braços finos.

Desenvolvimento físico

Avalia os parâmetros físicos do paciente, de forma a buscar um desenvolvimento anormal.

Os principais: nanismo, gigantismo, cretinismo, infantilismo.

Atitude

Avalia a postura do paciente e a forma que o paciente se encontra no leito (caso esteja em um).

A postura do paciente pode indicar dor, dispneia, entre outras coisas. Um exemplo seria a ortopneia, vista em casos de pacientes com dispneia por insuficiência cardíaca, asma ou ascite. O paciente se encontrará sentado, com as mãos apoiadas em uma estrutura à sua frente, de modo que ele curve o corpo na tentativa de facilitar a respiração.

Movimentos involuntários

Ocorrem por diversas causas, podendo ter origem psicológica, neurológica, muscular, metabólica entre outras. Um exemplo seria o *flapping*, distúrbio do controle motor em que o médico flete a mão do paciente para trás, e solta ela. Ao soltar, o paciente retorna a mão em ritmo oscilatório, similar ao tremor, até a posição neutra. Ocorre em encefalopatias hepáticas, distúrbios renais.

Veias superficiais

Deve-se avaliar presença de varizes, turgência jugular, circulação colateral.

Espessura, elasticidade e mobilidade

A espessura da pele pode-se realizar um pinçamento, devendo atingir apenas epiderme e derme. Realizar essa inspeção em dorso das mãos, antebraços e tórax.

A elasticidade é a capacidade da pele de se esticar, enquanto que, mobilidade é a capacidade da pele se mover sobre os planos profundos. Um exemplo de perda de elasticidade seria a esclerodermia, em que há deposição de colágeno sobre a pele e diminui a elasticidade da mesma.

Hidratação

Verificado pela mucosa oral e conjuntival da pele, mas também pelo turgor (feito pelo pinçamento da pele).

Importante destacar que vale também para casos de hipervolemia, nos quais o paciente devido ao excesso de líquidos, apresenta edema. Neste caso, pode estar presente o sinal de Cacifo e o aumento do volume dos membros.

Presença de palidez

A palidez indica ou diminuição da quantidade de hemácias circulando (anemia), ou indica uma alteração na vasculatura. Pode ser generalizada ou local.

Presença de cianose

Significa quando a hemoglobina se reduz a níveis muito baixos, seja por alteração na quantidade sistêmica ou por obstrução local, que impede a passagem para um determinado segmento do corpo.

Pode ser:

-Central: por exemplo insaturação arterial excessiva;

-Periférica: por exemplo obstrução.

Presença de rubor

Indica aumento na circulação no local. Pode ser generalizada ou local.

Presença de icterícia

Decorre do aumento de bilirrubina no sangue. Deve-se sempre ter em mente as outras causas de amarelamento da pele: substâncias que impregnam a pele e ingestão de alimentos ricos em carotenos.

Pele e fâneros

Investigam-se principalmente as lesões elementares, couro cabeludo, unhas e sobrancelhas

Referências

- 1- Kellett J, Sebat F. Make vital signs great again - A call for action. *Eur J Intern Med.* 2017 Nov;45:13-19.
- 2- Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, Javaid W. Normal Body Temperature: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Apr 9;6(4).
- 3- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. International society of hypertension global hypertension guidelines. *Clinical practice guidelines*; 2020 june 75(6):1334-1357.
- 4-Lopez, M. *Semiologia médica: as bases do diagnóstico clínico.* 5. ed. São Paulo: Revinter; 2020.
- 5-Rolfe S. The importance of respiratory rate monitoring. *Br J Nurs.* 2019 Apr 25;28(8):504-508. doi: 10.12968/bjon.2019.28.8.504. PMID: 31002547.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

João Elias Gomes de Freitas, Fábio Jardim Bueno e Maycon Melo Lopes

Resumo

A síndrome de Guillain-Barré é uma polirradiculoneuropatia aguda periférica simétrica com progressão rápida de provável origem autoimune. Possui predominância no sexo masculino e na faixa etária de 20-40 anos de idade, sendo uma infecção prévia, viral ou bacteriana, um possível fator predisponente para a patologia. Após essa infecção, ocorre uma reação autoimune que atinge as raízes e nervos periféricos e, na sua forma clássica, suas respectivas bainhas de mielina, causando um processo conhecido como desmielinização, que altera sua funcionalidade. Assim, gera sintomas como plegia, anestesia e arreflexia. O diagnóstico pode ser realizado pela clínica do paciente e auxiliado por exames complementares como análise do líquido cefalorraquidiano e eletroneuromiografia. O tratamento específico consiste na utilização de plasmaférese ou imunoglobulina humana (IgIV).

Introdução

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia aguda periférica com caráter inflamatório, simétrica e que possui progressão rápida, a qual acredita-se ser autoimune¹. Ela foi primeiramente descrita por Georges Charles Guillain, Jean Alexandre Barré e André Strohl no ano de 1916 em soldados franceses, que apresentaram fraqueza muscular e parestesia distal com leve alteração da sensibilidade, ademais de uma elevação na concentração de albumina no líquido cefalorraquidiano, apenas recebendo sua alcunha após quatro décadas².

Epidemiologia

A SGB é uma patologia que acomete todo o planeta, independente da sazonalidade, classe social, hábitos de vida, idade ou sexo. Porém apresenta uma baixa incidência anual, fato que a classifica como uma doença rara. É observado uma ocorrência maior em homens comparada à mulheres³.

No Brasil, entre 2008 a 2017, foram registradas 15.512 internações no Sistema Único de Saúde por SGB. Neste período ocorreu um predomínio do sexo masculino, registrando

58,0%, e sendo a idade mediana dos pacientes internados em torno de 40 anos. O número de óbitos registrados anualmente no período variou de 30 a 97⁴. De acordo com o Ministério da Saúde, com dados publicados em 2020, a incidência anual brasileira é de 1-4 casos por 100.000 habitantes e pico entre 20 e 40 anos de idade⁵.

A síndrome apresenta como principais fatores predisponentes quadros infecciosos anteriores, virais ou bacterianos, pelos agentes *Campylobacter jejuni*, Epstein-Barr vírus, *Mycoplasma pneumoniae* e Citomegalovírus⁶.

Etiologia

A discussão a respeito da verdadeira etiologia da SGB ainda é extensa, mas versa a respeito de se tratar de uma doença com caráter autoimune na qual a maior parte dos pacientes apresentam um quadro infeccioso anterior ao surto^{1,4,7,8}. Essa infecção ocorre aproximadamente entre uma e quatro semanas precedentes à doença, em cerca de dois terços dos indivíduos acometidos¹. Entre os agentes infecciosos mais comuns se tem o *Campylobacter jejuni*, Citomegalovírus, Epstein-Barr vírus e *Mycoplasma pneumoniae*^{1,4,7}.

Durante o surto brasileiro de Zika vírus, em 2015, houve uma elevação nos índices de microcefalia e SGB nos pacientes acometidos, o que pode inferir uma ligação entre ambas as patologias⁹. Adjunto ao vírus Zika, outras arboviroses como Dengue e Chikungunya, com correlação mais recente, também podem possuir influência com essa neuropatia autoimune^{1,4}.

De maneira ainda mais atual, há novos estudos sendo produzidos por parte da comunidade científica a respeito da possibilidade da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 poder desencadear uma manifestação de SGB, devido complicações por respostas imunoinflamatórias. Todavia, a literatura acerca dessa associação ainda é escassa¹⁰.

Fisiopatologia

A SGB é uma patologia de etiologia provável autoimune desencadeada por uma infecção respiratória (Citomegalovírus e o Epstein-Barr vírus) ou gastrointestinal (*Campylobacter jejuni*) prévia, sendo desenvolvida em pacientes com certa predisposição, a qual ainda não é muito conhecida¹¹. Como visto anteriormente, a síndrome é uma polirradiculoneuropatia inflamatória aguda que se realizará por uma resposta autoimune às raízes e nervos periféricos uma vez desencadeada¹.

No processo de desencadeamento de uma infecção, uma resposta imune é gerada para tentar combater tal infecção, produzindo, dessa forma, anticorpos que dão início a liberação de citocinas, recrutando outras células do sistema imunológico em busca da destruição de células infectadas por um possível patógeno¹². No entanto, posteriormente, o sistema imune acaba confundindo o que são células infectadas com tecidos de raízes e nervos periféricos, criando uma reação cruzada que age não apenas em células doentes, contudo também em raízes e nervos, causando a desmielinização ou lesão axonal, alterando sua funcionalidade¹³.

Portanto, há uma reação autoimune nos nervos periféricos com autoanticorpos identificando a mielina e/ou o axônio como antígenos¹¹. Na forma clássica da SGB que é a forma desmielinizante, os linfócitos se acoplam às paredes dos vasos e migram para a fibra nervosa, local que começam a desagregar a mielina, preservando o axônio em um primeiro momento, o que causará ao paciente somente diminuição da sensibilidade e da força motora, além de parestesia^{11,13}.

Após a lesão da mielina, pode ocorrer o aumento da intensidade da reação devido ao surgimento de leucócitos de defesa e limpeza como neutrófilos e macrófagos. Os quais, por sua vez, afetam também o axônio do neurônio, mediante ao fato de se encontrar mais exposto por conta da destruição mielínica prévia, o que leva ao aparecimento de plegia, anestesia e arreflexia. Por fim, sem tratamento, ocorre morte neuronal, levando a plegia total, além da possibilidade de atingir nervos encefálicos^{11,13}.

Quadro clínico

A apresentação mais típica da SGB se caracteriza com fraqueza muscular bilateral rapidamente progressiva em pernas e depois ascendendo até os braços, quando se excluem outras causas óbvias. Geralmente se associam a parestesias, ou perda da sensibilidade distal, que geralmente iniciam nas pernas com progressão para membros superiores e músculos cranianos, além da abolição de reflexos tendinosos profundos^{14,15,16}. Manifestações autonômicas não são incomuns, ocorrendo taqui ou bradicardia, instabilidade da pressão arterial, hiperemia facial, anidrose e, em alguns raros casos, retenção urinária^{14,16}.

Em casos mais graves (um terço dos pacientes) ocorre fraqueza de músculos respiratórios, gerando paralisia do diafragma com risco de óbito, sendo necessária a utilização de intubação orotraqueal ou ventilação mecânica^{15,16}. Há possibilidade da ocorrência de paralisia de nervos cranianos, por exemplo, o acometimento do nervo facial (7º par craniano) gerando paralisia facial, que ocorre em aproximadamente metade dos casos⁷.

Já em crianças, em particular quando mais novas, sua apresentação pode ser atípica, tendo sintomatologia como irritabilidade, marcha instável e dor em membros inferiores, esse último sendo um importante preditor diagnóstico quando gera dificuldades para a realização do exame neurológico^{14,17}.

Diagnóstico

O diagnóstico para SGB é dado principalmente pelo quadro clínico, podendo ser complementado por exames, como análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) e/ou Eletroneuromiografia (ENMG), para exclusão de outras causas de paralisia flácida ou para própria confirmação diagnóstica¹⁸.

No diagnóstico clínico é necessário um exame físico minucioso, onde se nota fraqueza muscular em mais de um segmento apendicular de forma simétrica. Os reflexos miotáticos, que se referem aos reflexos de tração do músculo, geralmente se encontram reduzidos ou até mesmo ausentes². O achado de febre ou nível sensitivo sugere a investigação de outras etiologias para o quadro, como quadros infecciosos, mielites¹⁹.

No LCR se nota uma elevação proteica acima dos níveis de normalidade, associado a poucas células (tipicamente linfomononucleares), sendo característico principalmente após a segunda semana do início dos sintomas^{18,19}.

A eletroneuromiografia (ENMG) é um exame que avalia a função do sistema nervoso periférico (nervos, músculos e junção neuromuscular) através da análise de neurocondução e eletromiografia por agulhas. Por meio do ENMG é possível evidenciar os achados da SGB e também classificar a forma de apresentação, desmielinizante ou axonal¹⁹. As alterações na ENMG são mais bem identificadas após um mês do início dos sintomas.

Diagnósticos diferenciais

Deve-se ficar atento a pacientes que atingem a incapacidade máxima em menos de 24 horas, ou em período superior a 4 semanas, já que fogem do curso natural da doença, e dessa forma deve-se dar início a busca por diagnósticos diferenciais¹⁴.

O principal sintoma da SGB é a fraqueza muscular em membros inferiores.

Algumas outras condições podem mimetizar uma SGB, como:

Miastenia grave: possui agravamento com o esforço, sendo uma doença de caráter intermitente²⁰.

Poliomielite: não há dissociação albuminocitológica no líquido, apresenta febre junto aos sintomas neurológicos e quadro motor puro assimétrico²¹.

Ademais, há outras patologias que podem possuir apresentação clínica semelhante à SGB, entre elas estão Botulismo, Neuropatia tóxica por medicamentos, Vírus do Nilo ocidental, Síndrome Miastênica de Lambert-Eaton, dentre outras patologias menos comuns^{16,17,21}.

Tratamento

A SGB é considerada uma emergência médica, devido a isso, os pacientes devem ser constantemente monitorados e acompanhados. As áreas de atenção devem incluir a prevenção de fenômenos tromboembólicos, monitorização cardíaca, avaliações seriadas de reserva ventilatória e de fraqueza orofaríngea, proteção de vias aéreas, manutenção da função intestinal, controle apropriado da dor e da nutrição e suporte psicológico adequados. A fisioterapia motora deve ter intuito na mobilização precoce do paciente²².

Há dois tipos de tratamentos específicos possíveis na SGB, que incluem terapia não medicamentosa (plasmaférese) ou medicamentosa (imunoglobulina humana endovenosa), ambas com igual eficácia¹⁸. O uso de corticoides não está indicado para o tratamento da SGB devido ausência de benefício clínico estabelecido.

A plasmaférese se baseia na remoção de anticorpos, complementos e outros fatores responsáveis pelas lesões nervosas, através de uma máquina de aférese¹⁵. Requer a passagem de um acesso venoso central. Seu uso em crianças menores de 12 anos permanece incerto²³.

A Imunoglobulina Humana (IgIV) é uma preparação polimérica altamente purificada de anticorpos da classe IgG, obtida de um pool de doadores de sangue. Apresenta diversos mecanismos de ação, sendo o principal deles de impedir a ligação dos autoanticorpos às raízes e nervos periféricos e, com isso, evitando agressão neuronal. É a opção mais disponível, de fácil administração, mais segura e mais utilizada no Brasil. Está disponível na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) aos pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS)²⁴. A dose preconizada de IgIV é de 2g/kg dividida em 5 dias¹⁵. Deve ser interrompida caso ocorra qualquer evidência de perda de função renal ou anafilaxia¹⁸.

Referências

- 1- Oliveira DRCAB, Fernandez RNM, Grippe CT, Baião FS, Duarte RL, Fernandez DJ. Epidemiological and clinical aspects of Guillain-Barré syndrome and its variants. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [Internet]. 2021 Jun [Citado 25 Jul 2022];79(6): 497-503. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0314>.
- 2- Freitas MRG, Vidal CM, Orsini M. Guillain-Barré syndrome: celebrating a century. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [Internet]. 2017 Aug [Citado 25 Jul 2022];75(8):600–3. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170093>.
- 3- Rigo DFH, Ross C, Hofstätter LM, Ferreira MFAPL. Síndrome de Guillain Barré: perfil clínico epidemiológico e assistência de enfermagem. *Enferm. glob.* [Internet]. 2020 [Citado 28 Jul 2022];19(57):346-389. Disponível em: <https://dx.doi.org/eglobal.19.1.366661>.
- 4- Malta JMAS, Ramalho WM. Aumento das internações por síndrome de Guillain-Barré no Brasil: estudo ecológico. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2020 Aug [Citado 25 Jul 2022];29(4). Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000400020>.
- 5- Ministério da Saúde. Síndrome de Guillain Barré [Citado 27 Jul 2022]. Disponível em: www.gov.br/pt-br.
- 6- Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Sepehrar M, Khorram H, Raja SKB, Kothandapani S, et al. Síndrome de Guillain-Barré: Perfil clínico e controle. *Ger Med Sci* [Internet]. 2015; [Citado 26 Jul 2022] 13(16). DOI: 10.3205/000220.
- 7- Galarce EC, Costa J, Angela K, Nunes C, Navarro SD, Luiz J, et al. Síndrome de Guillain-Barré, uma polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica: uma revisão bibliográfica. *Saúde e Desenvolvimento* [Internet]. 2020 [Citado 25 Jul 2022];9(16). Disponível em: <https://cadernosuninter.com/index.php/saude-e-desenvolvimento/article/view/1479>.
- 8- Dourado Junior MET, Sousa BF, Costa NMC, Jeronimo SMB. Cytomegalovirus infection in Guillain-Barré syndrome: a retrospective study in Brazil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* [Internet]. 2021 Jul [Citado 25 Jul 2022];79(7):607–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0464>.
- 9- Vieira MACS, Costa CHN, Linhares AC, Borba AS, Henriques DF, Silva EVP, et al. Potential role of dengue virus, chikungunya virus and Zika virus in neurological diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* [Internet]. 2018 Oct 29 [Citado 25 Jul 2022];113(11). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760170538>.
- 10- Amaral MEA, Ávila LR, Amaral BM de F, Nasser AKS, Silva JPM, Taveira JHA. Síndrome de Guillain-Barré associada à COVID-19: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development* [Internet]. 2021 Nov 24 [Citado 25 Jul 2022];10(15). Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22585>.
- 11- Brehmer C. Síndrome de Guillain-Barré. Curitiba. Monografia (Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas) – Universidade Tuiuti do Paraná, 2005. [Citado 26 Jul 2022].

Disponível em: https://tcconline.utp.br/media/tcc/2016/05/SINDRO_ME-DE-GUILLAIN-BARRE.pdf.

12- Ropper, Allan H. The Guillain–Barré syndrome. *New England journal of medicine* 326.17 (1992): 1130-1136. [Citado 25 Jul 2022]. doi: 10.1056/NEJM199204233261706.

13- Rowland LPM. *Tratado de neurologia*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

14- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, et al. Diretrizes Baseadas em Evidências: Diagnóstico e Manejo da Síndrome de Guillain-Barré em dez etapas. *Revista Neurociências* 2021 [Acesso em 25 Jul 2022]; 29:1-52. Disponível em: <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.11725>.

15- Lima CLG, Cavalcanti DSP. Síndrome de Guillain Barré: uma abordagem sobre os sintomas e principais formas de tratamento da doença. *Saúde & ciência em ação* [Internet]. 2020 [Citado 25 Jul 2022];6(1):1–15. Disponível em: <http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/717/478>.

16- Bertolucci PHF, Ferraz HB, Barsottini OG, Pedroso, JL. *Neurologia: Diagnóstico e Tratamento*. 2. ed. Barueri: Editora Manole; 2016.

17- Linden VVD, Paz JA, Casella EB, Marques-Dias MJ. Guillain-Barré syndrome in children. Clinic, laboratorial and epidemiologic study of 61 patients. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* [Internet]. 2010 [Citado 25 Jul 2022];68(1):12–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000100004>.

18- Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome de Guillain Barré* [Recurso Eletrônico]. Brasília, DF; 2021. [Citado 25 Jul 2022]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_guillan_barre.pdf.

19- Filho JLA, Gomes CS, Perussolo TS, Conchy MMM, Junior EJPG, Bentes RS, et al. Revisão de literatura: Síndrome de Guillain-Barré e Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2020 [Citado 28 Jul 2022];3(2):2681–701. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-115>.

20- Gómez S, Álvarez Y, Puerto JA. Miastenia Gravis: una visión actual de la enfermedad. *Medicas UIS* [Internet]. 2013 [Citado 25 Jul 2022];26(3):13–22. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192013000300002.

21- De-Lucca MET, Maffini JF, Grassi MG, Stadler-Junior M, Bezerra VN, João PRD. Síndrome de Guillain-Barré na pediatria: revisão de literatura. *Residência Pediátrica*. 2020;0(0):523 [Citado 25 Jul 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.25060/residpediatr>.

22-Hughes RAC, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 Oct 24 [Citado 28 Jul 2022];2016(10). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001446.pub5>.

23- Bruck I, Antoniuk SA, Cat R, Spessatto A, Halick SM, Bruyn LR, et al. Imunoglobulina endovenosa em crianças com síndrome de Guillain-Barré. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 58

(2000): 1081-1091. [Citado 26 Jul 2022]. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000600016>.

24- Costa ACD. Síndrome de Guillain-Barré: uma revisão integrativa de literatura e de dados do Sistema Único de Saúde. Universidade de Brasília Faculdade de Ciências de Saúde Departamento de Saúde Coletiva. Brasília, DF 2016 [Citado 25 Jul 2022]. Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/13712>.

NEUROSSÍFILIS

Ana Carolina Barros Faria e Maycon Melo Lopes

Resumo

A Neurosífilis se caracteriza pela invasão do *T. pallidum* no sistema nervoso central, causando diversos sintomas neurológicos e psiquiátricos como: deterioração cognitiva, demência, alucinações e delírios. Os sinais e sintomas dessa doença podem ser classificados como precoces, os quais incluem a neurosífilis assintomática, meningite sífilítica e sífilis meningovascular, ou tardios, incluindo a paralisia geral ou as tabes dorsalis. No entanto, essa doença também pode se apresentar de outras formas, como: sífilis ocular, otossífilis e sífilis gomata. O diagnóstico da Neurosífilis pode ser obtido a partir de testes sorológicos treponêmicos ou não treponêmicos, além da análise do LCR, já o Mini Exame do Estado Mental é útil na detecção das alterações cognitivas do paciente, permitindo quantificar a evolução e a resposta ao tratamento. Os regimes terapêuticos baseiam-se na penicilina, deste modo, é recomendado tratar a neurosífilis com penicilina G cristalina aquosa ou penicilina procaína, as outras formas de neurosífilis também devem receber o mesmo tratamento.

Introdução

Aspectos históricos e epidemiológico da sífilis

A sífilis é uma infecção bacteriana sistêmica, crônica, curável, causada pela espiroqueta *Treponema pallidum* e que tem o ser humano como vetor e hospedeiro único. Acomete praticamente todos os órgãos e sistemas, e, apesar de ter tratamento eficaz e de baixo custo, vem-se mantendo como problema de saúde pública até os dias atuais².

Essa doença infecciosa crônica desafia há séculos a humanidade. Tornou-se conhecida na Europa no final do século XV, e sua rápida disseminação por todo o continente transformou-a em uma das principais pragas mundiais. A riqueza do acometimento da pele e das mucosas associou-se fortemente à dermatologia. A doença recebeu diversos nomes que refletiam a situação sociopolítica da Europa, atribuindo sempre à doença uma adjetivação que a identificava com outro povo ou nação (mal espanhol, mal italiano, mal francês) que foram utilizados até o surgimento do nome “sífilis”².

Duas teorias foram elaboradas na tentativa de explicar sua origem. Na primeira, chamada de colombiana, a sífilis seria endêmica no Novo Mundo e teria sido introduzida na Europa pelos marinheiros espanhóis que haviam participado da descoberta da América. Outros acreditavam que a sífilis seria proveniente de mutações e adaptações sofridas por espécies de *Treponemas* endêmicos do continente africano².

Era preocupante o crescimento da endemia sífilítica no século XIX. Em contrapartida a medicina se desenvolvia, e a síntese das primeiras drogas tornava-se realidade. O maior impacto talvez tenha sido a introdução da penicilina que, por sua eficácia, fez com que muitos pensassem que a doença estivesse controlada, resultando na diminuição do interesse por seu estudo e controle².

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em 340 milhões o número de casos novos de IST curáveis (sífilis, gonorréia, clamídia, tricomoníase). A sífilis é a segunda ou terceira causa de úlcera genital, dependendo da região (outras são o cancro mole e herpes genital)². Com base em incidências globais de IST realizadas até 2018 e com dados de prevalência de 2009 a 2016, a OMS estima 6,3 milhões de casos de sífilis no mundo. A prevalência global estimada de sífilis, em homens e mulheres, é atualmente de 0,5%, com valores regionais variando de 0,1% a 1,6%¹.

A sífilis adquirida, agravo de notificação compulsória desde 2010, teve sua taxa de detecção aumentada de 59,1 casos por 100.000 habitantes, em 2017, para 75,8 casos por 100.000 habitantes, em 2018. Também em 2018, a taxa de detecção de sífilis em gestantes foi de 21,4 a cada 1.000 nascidos vivos; a incidência de sífilis congênita, de 9,0 a cada 1.000 nascidos vivos; e a taxa de mortalidade por sífilis congênita, de 8,2/100.000 nascidos vivos³. Segundo a OMS, de modo semelhante a outros países, o Brasil se encontra em situação de reemergência da doença, com números preocupantes e necessidade de controle da infecção¹.

A sífilis é causada por uma bactéria chamada *Treponema pallidum*, gênero *Treponema*, da família dos *Treponemataceae*, que inclui ainda dois outros gêneros: *Leptospira* e *Borrelia*. O gênero possui quatro espécies patogênicas e pelo menos seis não patogênicas. As patogênicas são o *Treponema pallidum subsp pallidum*, causador da sífilis, o *Treponema carateum*, responsável pela pinta, e o *Treponema pertenue*, agente da boubá ou framboesia. O bejel ou sífilis endêmica é atribuído à variante *T. pallidum subsp endemicum*².

Essa doença infectocontagiosa foi dividida em três fases sintomáticas tendo como base achados clínicos, ajudando a orientar o tratamento e o acompanhamento do paciente infectado, sendo elas: sífilis primária, secundária e terciária³. O último estágio pode apresentar alterações significativas a nível cardíaco, neurológico, cutâneo, visceral ou até mesmo ósseo. Se não

tratada em estágios precoce, a sífilis persiste por várias décadas e pode causar complicações graves, podendo levar até a morte⁵.

A sífilis é transmitida principalmente através de relações sexuais, podendo ocorrer também, menos frequentemente, por transfusão de hemoderivados, transplante de órgãos, acidentes com materiais infectados ou transmissão materno-fetal, conhecida como sífilis congênita⁵.

Na neurosífilis a invasão das meninges pelo treponema é precoce, de 12 a 18 meses após a infecção, mas desaparece em 70% dos casos sem tratamento. Quando a infecção persiste, estabelece o quadro de neurosífilis, que pode ser assintomática ou sintomática. Poderá nunca se manifestar ou evoluir para uma das complicações neurológicas. As complicações mais precoces são as meningéias agudas, principalmente em pacientes infectados pelo HIV, com a sintomatologia da meningéia clássica².

A neurosífilis (NS) designa todas as formas de comprometimento do sistema nervoso central (SNC) causadas pela bactéria *Treponema pallidum*. A Neurosífilis ocorre quando o *T. pallidum* invade o sistema nervoso central (SNC) e corresponde a um quadro de meningovascularite, capaz de produzir lesões vasculares e parenquimatosas no cérebro e na medula espinhal⁵. Essa invasão do SNC pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis⁴.

Ela pode se apresentar de várias formas neurológicas e psiquiátricas, sendo as mais frequentes demência, depressão, mania, psicoses, mudanças de personalidade e delírios, que são muitas vezes mascarados por outros diagnósticos como doenças cerebrovasculares, epilepsia, esquizofrenia, entre outras⁶.

Epidemiologia

A primeira aparição da sífilis ocorreu subitamente na Europa, no final do séc. XV, mencionada por Ruy Diaz de Isla como uma doença desconhecida até então, com um quadro clínico de erupções cutâneas⁷. Sua incidência, de acordo com sua perspectiva histórica, variou com o tempo e geograficamente, apresentando um declínio nos anos 40 com o tratamento pela penicilina⁵.

O microrganismo causador da sífilis não foi compreendido até ao início do século XX, até que em 1905, Schaudinn e Hoffmann o identificaram como um organismo espiral, quase transparente, nomeando-a *Spirochaeta pallida*. Em 1906, Landsteiner introduziu a microscopia de campo escuro, auxiliando bastante os estudos do microrganismo e a sua observação no SNC, que acabou por acontecer em 1913⁸.

Até ao início do século XX, o tratamento da sífilis baseava-se em metais pesados, como mercúrio, arsênico e bismuto, o que acarretava inúmeros efeitos adversos para os doentes.

Após a introdução da penicilina em 1943, por Mahoney, os casos de sífilis e, conseqüentemente, de NS diminuíram drasticamente. No entanto, esta doença continua a ser um desafio global no âmbito de saúde pública, visto que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2018 foram registrados 376 milhões de casos de Infecções Sexualmente transmissíveis e 6 milhões desses casos correspondiam a novos casos de sífilis⁵.

Mas, finalmente em 1943, Mahoney introduziu a penicilina no tratamento da afecção. Demonstrou-se a acentuada ação sífilis (da penicilina e recomendou-se o seu uso). Esta descoberta é o marco histórico da queda gradual da frequência e mortalidade por sífilis, o que ficou amplamente demonstrado pela observação clínica e por estudos epidemiológicos⁹.

Foi observado que, antes da introdução da penicilina nos serviços de saúde de Pelotas, em 1948, 19% das admissões hospitalares eram por neurosífilis. Posteriormente, os registros hospitalares descrevem uma tendência decrescente, até a última admissão em 1968. Sendo que 24 anos após esta última admissão, em 1992, foi observado um caso de neurosífilis atípica no mesmo hospital⁹.

Etiologia

O agente causador da sífilis é a bactéria *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*, uma bactéria móvel, com morfologia helicoidal e corpo celular em espiral, do gênero *Treponema* pertencente à ordem das *Spirochaetales*, que se subdivide em duas famílias: *Spirochaetaceae* e *Leptospiraceae*, e em sete gêneros, entre os quais apenas três são patogênicos ao ser humano: *Treponema*, *Leptospira* e *Borrelia*⁵.

É um parasita obrigatório de humanos, anaeróbios estritos ou microaerofílicos, que não é encontrado em nenhum outro lugar na natureza, embora organismos intimamente relacionados tenham sido identificados em macacos e coelhos. É um organismo invasivo que pode colonizar praticamente qualquer tecido e a maior parte do dano tecidual parece resultar da ativação de respostas inflamatórias do hospedeiro¹⁰.

Devido às suas dimensões pequenas *T. pallidum* não é visível pelo microscópio óptico, sendo apenas observável por microscopia de fundo escuro ou por microscopia eletrônica. Além de pequeno, é longo e estreito com 6-15 µm de comprimento e 15 µm de diâmetro⁷.

Este microrganismo contém uma membrana dupla, externa e interna, compartilhando características com as bactérias Gram positivas e Gram negativas. A membrana externa limita

a superfície celular externa, constituindo uma barreira protetora ao meio ambiente, e a membrana interna circunda o cilindro protoplasmático. Entre elas, encontra-se o espaço periplasmático com os órgãos de locomoção, os quais são flagelos ou filamentos axiais⁷.

T. pallidum é um dos poucos patógenos humanos mais importantes que ainda não foi cultivada continuamente *in vitro*, embora a multiplicação limitada possa ser obtida em um sistema de cultura de tecidos. Portanto, o *T. pallidum* deve ser propagado através da inoculação intratesticular de coelhos para pesquisa ou produção de antígenos para testes de imunodiagnósticos. Conclui-se que a membrana externa contém relativamente poucas proteínas, levando a hipótese de que a bactéria atua como um organismo furtivo, minimizando o número de alvos antigênicos localizados na superfície que podem ser reconhecidos por anticorpos ou células do hospedeiro¹⁰.

Fisiopatologia

T. pallidum penetra no organismo através do contato direto da pele ou da mucosa com lesões infecciosas durante o ato sexual. No estágio primário, a *T. pallidum* se multiplica no local da inoculação, resultando na lesão primária característica (cancro) dentro de dias ou semanas após a exposição. A disseminação ocorre durante o estágio primário, resultando em uma infecção sistêmica. Aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem múltiplas lesões cutâneas e manifestações variadas características da sífilis secundária. Aproximadamente, um terço dos pacientes com sífilis não tratados desenvolvem sífilis terciária, consistindo em sífilis gomosa, sífilis cardiovascular ou neurosífilis. Pode ser transmitido também da mãe para o feto por via placentária, resultando na sífilis congênita¹¹.

O *Treponema pallidum* se dissemina rapidamente disseminando sistematicamente após a infecção inicial e pode afetar qualquer órgão, incluindo o sistema nervoso central (SNC)¹². As complicações neurológicas clinicamente aparentes da sífilis terciária afetam menos de 10% dos pacientes não tratados. Neurosífilis é simplesmente a ocorrência de complicações neurológicas devido a infecção por *T. pallidum* e pode ocorrer durante a sífilis precoce ou tardia⁸.

Esta bactéria possui vários mecanismos que lhe permitem escapar da resposta imune do hospedeiro, incluindo uma membrana de superfície relativamente pobre em antígenos e emergência durante o curso da infecção de proteínas de superfície antigenicamente variantes¹².

A resposta à infecção sífilítica por parte do sistema imunitário do hospedeiro envolve mecanismos humorais e celulares. A resposta humoral à infecção por *T. pallidum* é evidenciada

pela presença de anticorpos reativos a antígenos treponêmicos, cujo grau de reatividade é em regra proporcional à duração do quadro clínico. No que se refere a resposta celular, esta é claramente evidenciada pelas alterações histológicas que caracterizam as lesões sífilíticas⁷.

A resposta humoral é comprovada pela existência de anticorpos reativos a antígenos treponêmicos, detectáveis 10 a 21 dias após a infecção, cujo grau de reatividade é, em regra, proporcional à duração do quadro clínico. Os anticorpos produzidos são maioritariamente do tipo IgG, com exceção da sífilis primária recente, onde predominam as IgM, e são dirigidos contra os antígenos de superfície do microrganismo, mediando assim a opsonização do *T. pallidum* na periferia⁵.

A imunidade celular é evidenciada pelas alterações histológicas características das lesões sífilíticas. As lipoproteínas da membrana do *T. pallidum* possuem propriedades pró inflamatórias e a sua interação com os *pattern recognition receptors* da superfície dos monócitos e macrófagos induz uma resposta inflamatória, responsável pelo infiltrado tecidual fundamental para a progressão e resolução da doença. Estes macrófagos ativados são responsáveis pela ingestão e eliminação dos microrganismos opsonizados⁵.

Quadro clínico

As manifestações clínicas da sífilis resultam da resposta inflamatória do local⁵. Na fase primária essa inflamação se caracteriza por: úlceras ou cancro no local da infecção, já os de sífilis secundárias por manifestações que incluem erupção cutânea, lesões mucocutâneas e linfadenopatias e de sífilis terciária, último estágio, se apresentam como: cardíaca, lesões gomosas, tabes dorsalis e paralisia geral⁴.

A NS pode ser interpretada como uma “grande imitadora”, isto é, pode apresentar quadros clínicos muito semelhantes aos de outras enfermidades do sistema nervoso, podendo ser confundida com outras doenças neurológicas e psiquiátricas, tais como: demência de Alzheimer, esclerose múltipla, tumores, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral por arteriosclerose, esquizofrenia, depressão, etc¹³. Assim é importante saber reconhecer os principais sinais e sintomas da Neurosífilis⁵: (Tabela 1)

Tabela 1: Principais sinais e sintomas da NS

Sintomas	Sinais
<ul style="list-style-type: none"> • Alterações de personalidade (33%) • Ataxia (28%) • Acidente Vascular Cerebral (AVC) (23%) • Sintomas oftalmológicos (17%) • Sintomas urinários (17%) • Queixas álgicas intensas (10%) • Cefaleias, tonturas, hipoacusia (10%) • Convulsões (7%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiporreflexia (50%) • Alterações sensoriais (48%) • Alterações pupilares (43%) • Alterações dos pares cranianos (36%) • Demência ou mania (35%) • Sinal de Romberg positivo (24%) • Artropatia de Charcot (13%) • Hipotonia (10%) • Atrofia óptica (7%)

Fonte: Sousa, 2021.

Os sinais e sintomas da neurosífilis podem ser divididos em precoces (ocorreram a algumas semanas, meses ou nos primeiros anos) e tardios (ocorreram há anos ou décadas) após a infecção inicial. Neurosífilis precoce inclui neurosífilis assintomática, meningite sífilítica e sífilis meningovascular. Neurosífilis tardia inclui paralisia geral e tabes dorsalis, além de outras formas de Neurosífilis como sífilis ocular, otossífilis e sífilis gomataosa¹².

Neurosífilis precoce

Neurosífilis assintomática

A forma mais comum de neurosífilis atualmente diagnosticada é a neurosífilis assintomática, permitindo um tratamento precoce com objetivo de evitar a progressão da doença. Indivíduos com essa forma de neurosífilis vão ao atendimento médico devido a evidência sorológica de sífilis na ausência de sequelas neurológicas. O exame do líquido cefalorraquidiano revela evidências de neurosífilis; esses pacientes correm o risco de desenvolver a forma sintomática da doença⁸.

Essa situação é definida pela presença de alteração do exame citoquímico do líquido, sem qualquer registro de sinais ou sintomas do foro neurológico. Entre as alterações do LCR é característico o aumento do número de células 5-100/mm³ (na sua maioria linfócitos), aumento da concentração de proteínas 45-100 mg/ dl, diminuição da concentração de glicose e/ou teste não treponêmico VDRL reativo, na ausência de qualquer sinal ou sintoma de doença

neurológica. Deve-se considerar também a presença de *T. pallidum*, já que pode ser o único sinal desta situação. Assim, o diagnóstico de neurosífilis assintomática é um diagnóstico laboratorial⁷.

A probabilidade de desenvolvimento de doença neurológica sintomática aumenta com o tempo decorrido após a infecção inicial e com a persistência das alterações do LCR⁵.

A punção lombar está recomendada para exclusão de diagnóstico de neurosífilis assintomáticas nos doentes com sífilis:

- A. que apresentarem sintomas ou sinais neurológicos e oftalmológicos;
- B. com evidência de sífilis terciária ativa;
- C. com insucesso terapêutico ou com infecção por HIV em associação com sífilis latente tardia ou de duração indeterminada⁷.

Meningite sífilítica

Entre os distúrbios sintomáticos da neurosífilis, a manifestação mais precoce é a meningite sífilítica e esta situação clínica ocorre, em geral, no primeiro ano da infecção⁸. A inflamação difusa das meninges provoca um quadro típico de meningite aguda, com cefaleias, náuseas, vômitos, fotofobia, rigidez da nuca, com exceção da febre, que é incomum. As principais manifestações neurológicas são o atingimento dos pares cranianos, particularmente VII, VIII, VI e II, por ordem decrescente de frequência⁵. Podem ser observadas características encefalopatia resultantes de comprometimento vascular ou aumento da pressão intracraniana. Estes incluem confusão, letargia, convulsões, afasia e hemiplegia. As convulsões intratáveis, em raras ocasiões, podem ser a manifestação inicial da neurosífilis⁸.

Sífilis meningovascular

A sífilis meningovascular se caracteriza pela presença de endarterite das médias e grandes artérias⁷. A endarterite provoca proliferação dos fibroblastos da camada íntima, aumento da camada média e alterações inflamatórias e fibrosas na adventícia, provocando uma redução do lúmen arterial, que por sua vez aumenta a predisposição de trombose, isquemia, oclusão vascular e infarto cerebral. Assim, a patologia define-se como um quadro de défices neurológicos focais, associados a sinais de irritação meníngea, que dependem essencialmente do local do cérebro ou ME afetado⁵.

Este tipo de lesão pode progredir para enfarte cerebral e ocorre em qualquer nível do sistema nervoso central levando ao aparecimento de uma grande variedade de sinais e sintomas, tais como, cefaleias intermitentes, perda de memória, disfagia, perda de visão, alterações vestibulares, etc. A sífilis meningovascular da medula espinhal é uma manifestação rara, que quando presente quase sempre se associa com envolvimento cerebral⁷.

Se não tratada prontamente, a sífilis meningovascular pode evoluir para formas de neurosífilis tardia⁵.

Neurosífilis tardia (neurosífilis parenquimatosa)

Paralisia geral

A paralisia geral, também conhecida como neurosífilis parética ou demência paralítica, é uma manifestação da neurosífilis parenquimatosa e geralmente se desenvolve após um longo período após a infecção, cerca de 15 a 30 anos⁸. Do ponto de vista patológico, o cérebro encontra-se atrofico com degenerescência e perda de células nervosas, podendo ser demonstrada a presença de treponemas. Os vasos sanguíneos apresentam endarterite. Nesta fase, a terapêutica antibiótica pode parar, mas não reverter o processo degenerativo⁷.

Além de uma demência progressiva, esses pacientes apresentam ampla variedade de distúrbios psiquiátricos, incluindo labilidade emocional, paranoia, ilusão, delírio de grandeza, alucinações e comportamentos inadequados. São observados também tremores de língua, tremores posturais das extremidades, hiperreflexia, neurite óptica e anormalidades pupilares, incluindo a pupila de Argyll Robertson. A ressonância magnética de pacientes com paralisia geral demonstrou atrofia frontal e temporal, glicose subcortical e aumento da ferritina nos gânglios da base⁸.

Essa condição, altamente incapacitante, eventualmente leva a um processo demencial precoce em indivíduos em fase produtiva e à morte em um tempo de dois anos após os primeiros sintomas⁹.

Tabes Dorsalis

A tabes dorsalis ocorre num terço dos doentes com neurosífilis não tratada e esse distúrbio geralmente tem uma latência de 15 a 30 anos após a infecção, assim como a paralisia geral. Os sintomas mais característicos são muitas vezes anunciadores é a dor tipo tiro ou

relâmpago que geralmente afeta as pernas e o abdome. Anormalidades pupilares são observadas em mais de 90% dos pacientes; a anormalidade característica são as pupilas de Argyll Robertson: pupilas mióticas e irregulares exibindo dissociação perto da luz⁸.

Com a progressão da doença, surge degenerescência do cordão posterior da medula espinhal, que resulta em perda do sentido de posição e da sensibilidade vibratória com sinal de Romberg positivo, desenvolvimento da articulação de Charcot e/ou mal perfurante plantar. A progressão é em geral para incapacidade completa a penicilina não reverte as extensivas lesões teciduais observadas neste estágio tardio de sífilis⁵.

Outras formas

Sífilis ocular

O envolvimento ocular pode ocorrer de forma isolada ou concomitantemente com outras manifestações, principalmente nos estádios tardios de NS, onde ocorrem alterações pupilares frequentes. Qualquer porção do olho pode ser afetada, contudo a uveíte posterior e a panuveíte são as manifestações mais comuns e acompanham maioritariamente a sífilis secundária. Normalmente os doentes apresentam sinais e sintomas típicos, como fotofobia, dor, visão desfocada, lacrimejo, e menos frequentemente, hemianopsia homónima, pupilas tónicas bilaterais, entre outros. A atrofia ótica, embora menos comum, deve ser tida em consideração, uma vez que se trata de uma urgência médica pelo risco de cegueira. A prevalência de sífilis ocular é ligeiramente maior em doentes VIH positivos, particularmente nos que têm baixas contagens de linfócitos T CD4+ e virémia detectável⁵.

Otossífilis

Tal como a sífilis ocular, a otossífilis pode ocorrer como manifestação principal, ou em simultâneo com outras manifestações. A otossífilis pode apresentar-se como um processo de perda auditiva ou disfunção vestibular aguda ou insidiosa, unilateral ou bilateral, que cursa com dano permanente ou flutuante. Raramente causa hipoacusia neurossensorial progressiva, reversível com tratamento. No passado, a lesão do oitavo par craniano, uma das complicações da meningite provocada pelo *T. pallidum*, era uma causa frequente de Doença de Menière⁵.

Sífilis gomatosa

As gomas do SNC são afecções raríssimas, que se localizam nas cisternas da base, leptomeninges ou parênquima cerebral. Provocam manifestações de lesão ocupante de espaço, que mimetizam tumores do SNC, originando sinais neurológicos focais e lesão de nervos cranianos, com convulsões ou aumento da pressão intracraniana, por compressão de estruturas adjacentes. A sintomatologia depende essencialmente da localização gomatosa, como é exemplificado pelas gomas da ME: enquanto as gomas restritas à região cervical provocam tetraparesia, aquelas que se localizam na região torácica, causam paraparesia progressiva. Importante realçar que a sífilis gomatosa pode ser assintomática e surgir como um achado ocasional de um exame de imagem⁵.

Diagnóstico

Nenhum estudo laboratorial se mostrou suficientemente sensível ou específico para servir como teste único para o diagnóstico definitivo de neurosífilis. O diagnóstico da sífilis é considerado mais difícil de ser obtido em comparação com o diagnóstico da maioria das outras infecções. O organismo não foi cultivado com sucesso em cultura, então o diagnóstico se baseia na evidência de respostas imunológicas à infecção ou na visualização do organismo de um cancro ativo ou condiloma¹⁴.

O diagnóstico de neurosífilis depende de uma combinação de achados clínicos, testes sorológicos para sífilis e testes confirmatórios de LCR. Os testes sorológicos para a sífilis são divididos em treponêmicos e não treponêmicos:

Testes treponêmicos

Os testes treponêmicos incluem o *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption* (FTA-ABS) e o *Treponema Pallidum Particle Agglutination Assay* (TPPA). Eles medem anticorpos IgG e IgM para *T. pallidum* ou para proteínas recombinantes de *T. pallidum*, bem como, bem como uma variedade de *Automated Enzyme Immunoassays* (EIAs) e *Chemiluminescent Immunoassays* (CIAs), cujo antígeno são as proteínas recombinantes do microrganismo. Uma vez que um paciente desenvolve anticorpos treponêmicos, eles geralmente permanecem reativos por toda a vida. Assim, eles são uma boa triagem para

neurossífilis porque um resultado não reativo significa que o paciente nunca teve neurossífilis e, portanto, não poderia ter neurossífilis. É importante notar que o EIA e a CIA são sensíveis, mas não específicos, e um resultado reativo deve ser confirmado com um teste treponêmico diferente que use um método de ensaio diferente¹².

Testes não treponêmicos

Os testes não treponêmicos mais usados atualmente são o *Rapid Plasma Reagin test* (RPR), o *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST) e o *Venereal Disease Research Laboratory test* (VDRL). Eles medem os anticorpos IgG e IgM para um antígeno sintético cardiolipina-colesterol-lecitina. Os resultados geralmente são relatados como um título, que reflete o número de diluições necessárias para não ver mais uma reação de floculação. Os testes não treponêmicos incluem RPR, VDRL e testes de dorso não aquecidos com vermelho de toluidina (TRUST), dos quais o RPR é o mais comumente usados. Estes tornam-se reativos após os testes treponêmicos, com títulos tipicamente diminuído após tratamento bem-sucedido ou após infecção não tratada. O sucesso da terapia é baseado na resposta ao teste não treponêmico. A resposta sorológica é mais rápida na sífilis inicial em comparação com a sífilis tardia¹².

Análise do LCR

Estabelecido o diagnóstico de sífilis por meio de teste sorológico, a análise do LCR é necessária para demonstrar a presença de neurossífilis. É recomendado que todas as pessoas com sífilis e sintomas neurológicos, oculares ou otológicos (por exemplo, disfunção cognitiva, déficits motores ou sensoriais, perda de visão ou audição, paralisia de nervos cranianos, e sintomas e sinais de meningite ou acidente vascular cerebral) são submetidos à análise do líquido cefalorraquidiano. Exceto no caso de tabes dorsalis, é raro haver neurossífilis sintomática sem achados liquóricos concomitantes. Entretanto, a sífilis ocular e a otossífilis podem ser observados em indivíduos com LCR normal¹².

Mini Exame do Estado Mental

O Mini Exame do Estado Mental é útil na detecção das alterações cognitivas e no seguimento do paciente, permitindo quantificar a evolução e a resposta ao tratamento¹⁶.

Diagnóstico diferencial

Dadas as diversas manifestações das várias formas e estágios da neurosífilis, as possibilidades diagnósticas diferenciais são amplas. Se a apresentação for de paralisia de nervo craniano, outras meningites basais devem ser consideradas, com envolvimento tuberculoso. Meningite aguda devido a outros organismos também é possível. A sífilis meningovascular pode se manifestar como um fenômeno semelhante ao acidente vascular cerebral, caso em que todas as causas de infarto vaso-oclusivo ou isquêmico devem ser revisadas. Se houver presença de gomas, outras lesões ocupantes de espaço são incluídas no diagnóstico diferencial, como neoplasias primárias ou metastáticas com efeito de massa. A paresia geral pode se manifestar com uma variedade de sintomas psiquiátricos, incluindo delírio, demência, mania, psicose, mudança de personalidade e/ou depressão. Tabes dorsalis pode parecer consistente com degeneração combinada subaguda da medula espinhal, a esclerose múltipla também deve permanecer sempre no diferencial a presença de uma pupila de Argyll Robertson indica a possibilidade diferencial mencionado em tabes dorsalis¹⁵.

Tratamento

O *T. pallidum* é altamente suscetível à penicilina, que é o medicamento que trata a sífilis em todos os estágios. Os regimes de tratamento recomendado para tratar a neurosífilis são penicilina G cristalina aquosa (18-24 milhões de unidades por dia administradas por via intravenosa como 3-4 milhões de unidades a cada quatro horas ou 24 milhões de unidades por dia como uma infusão contínua por 10-14 dias) ou penicilina procaína G (2,4 milhões de unidades por via intramuscular por dia), ambos por 10 a 14 dias. Métodos alternativos incluem ceftriaxona 2 g por via intramuscular ou intravenosa diariamente por 10 a 14 dias¹².

A sífilis ocular e a sífilis otológica devem ser tratadas de forma idêntica à neurosífilis, mesmo que o exame do LCR seja norma, e com a colaboração de um oftalmologista ou otologista. Esteroides tópicos ou sistêmicos para sífilis ocular e esteróides sistêmicos para sífilis otológica são frequentemente usados, mas nenhum ensaio controlado foi conduzido até o momento para demonstrar a eficácia. Alguns especialistas defendem seu uso antes do tratamento com penicilina para a prevenir a reação de Jarisch-Herxheimer., a qual consiste em uma resposta febril aguda que geralmente ocorre poucas horas após o início do tratamento¹².

Um estudo feito acerca da eficácia desse tratamento constatou-se que a terapia com penicilina aumenta a sobrevivência dos pacientes hospitalizados e reduz o tempo de permanência no hospital, além de impedir que se desenvolvam formas graves da doença, modificando o perfil de morbidade, bem como de mortalidade⁹. Entretanto, melhora significativa, ou mesmo a reversão completa dos sintomas, é pouco esperada, devido à irreversível destruição dos neurônios pelo *T. pallidum*¹⁶.

Referências

1. Brasil. Boletim Epidemiológico Sífilis; 2019.
2. Avelleira, J. C. R.; Bottino, G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2006;81(2). p. 111–126.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita: Série manuais (62). 2005.
4. Burstein GR, Workowski KA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Centers for Disease Control and Prevention. 2015; 64.
5. Sousa GC. Neurosífilis: uma infecção reemergente. 2021.
6. Gastal FL, Leite SSO, Carnieletto GE, Carnieletto Junior A, Tomaschewski Netto G, Baceo AP, et al. Neurosífilis atípica: Relato de caso. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995.
7. Castro RM. Contribuição para o estudo de infecção por *Treponema pallidum* subespécie *pallidum*: resposta serológica, diagnóstico molecular e genotipagem; 2004.
8. Berger JR, Dean D. Neurosyphilis. *Handb Clin Neuro*. 2014; 121:1461–72.
9. Gastal FL, Leite SSO, Andreoli SB, Andreoli SB, Gameiro MA, Gastal CL, Gazalle FK, et al. Tratamento etiológico em psiquiatria: o modelo da neurosífilis. *Rev. Bras Psiquiatr*. 1999;21(1):29-35.
10. Norris SJ, Weinstock GM, Steven J N. The genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: Will clinicians benefit? *Curr Opin Infect Dis*. 2000;13(1):29–36.
11. Norris SJ, Cox DL, Weinstock GM. Biology of *Treponema pallidum*: Correlation of functional activities with genome sequence data. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2001;3(1):37–62.
12. Gonzalez H, Koralnik IJ, Marra CM. Neurosyphilis. *Semin Neurol*. 2019; 39:448– 55.
13. Caixeta L, Dias Soares VL, Reis GD, Lima Costa JN, Marques Vilela AC. Neurosífilis: Uma breve revisão. *Rev. Patol Trop*. 2014;43(2).
14. Friedrich F, Geusau A, Greisenegger S, Ossege M, Aigner M. Manifest psychosis in neurosyphilis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009 Jul-Aug. 31(4):379-81.
15. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis*. 2012 Apr. 39(4):291-7.
16. Hook EW. Syphilis. In Scheld WM, Whitley RJ, Durak DT. *Infections of central nervous system*. 2. ed. Philadelphia:Lippicott Raven, 1997:669-684.

MENINGITES

João Vitor de Sousa Toledo, Emanuel Tiso de Araújo Diniz e Maycon Melo Lopes

Resumo

Caracterizada pela inflamação aguda das meninges, na maioria das vezes infecciosa, as meningites causam febre elevada súbita, cefaleia e rigidez dos músculos cervicais; podendo levar também a confusão, perda da consciência, êmese, fotofobia e fonofobia. Em crianças esses sintomas tendem a serem inespecíficos, como irritabilidade, sonolência ou recusa alimentar; fato importante, tendo em vista que a meningite pode provocar a morte devido a sua íntima relação com o sistema nervoso central, sendo classificada com uma urgência médica^{1,2}; além de estar incluída na Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória³. O diagnóstico é feito através da história clínica associada aos achados laboratoriais. Em geral é causada por uma infecção viral, bacteriana, fúngica ou parasitária; mas pode ainda ser causada por medicamentos⁴. O tratamento varia de acordo com a etiologia da meningite. Quando não tratada, a meningite bacteriana é quase sempre fatal; pelo contrário, a meningite viral tende a resolver-se espontaneamente, e raramente é fatal. Algumas formas de meningite podem ser prevenidas mediante vacinação¹.

Introdução

A meningite é caracterizada pelo processo inflamatório das membranas que envolvem o cérebro, conhecidas como meninges. Ela pode ser desencadeada por vários fatores infecciosos, incluindo vírus, fungos e bactérias, bem como fatores não infecciosos, como tumores e agentes químicos¹⁷. Uma das principais causas da doença e de maior importância para a saúde pública é a inflamação causada por bactérias devido à magnitude de sua ocorrência, à possibilidade de surtos e também ao alto índice de complicações médicas¹⁸.

A meningite é uma condição grave que pode evoluir para casos críticos, levando à morte do paciente em algumas situações. Além disso, frequentemente resulta em sequelas após o tratamento. Estas sequelas incluem perda parcial de visão e audição, desafios no aprendizado, problemas de memória e concentração, atrasos no desenvolvimento motor, dificuldades para andar e manter o equilíbrio, entre outros¹⁹.

A prevenção e a conscientização sobre a meningite são fundamentais para combater essa doença grave. A vacinação é uma medida eficaz na redução da incidência da meningite bacteriana, e é recomendada para crianças, adolescentes e adultos, especialmente aqueles com maior risco de exposição. Além disso, o diagnóstico precoce e o tratamento imediato são essenciais para melhorar as perspectivas de recuperação. A meningite é uma ameaça significativa à saúde pública, e a educação sobre os seus riscos e formas de prevenção desempenha um papel crucial na proteção da população.

Meningite trata-se da infecção e inflamação do fluído e das membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal, chamadas meninges, levando a sintomas típicos, como cefaleia, febre e rigidez da nuca. A maioria dos casos são virais, mas podem ser bacterianas, parasíticas e fúngicas¹. Podem ainda ser causadas por medicação⁴. Alguns casos melhoram espontaneamente sem tratamento em algumas semanas. Outros podem levar a morte e requerer tratamento antibiótico de emergência. Cuidados médicos devem ser realizados imediatamente se há suspeita de meningite. O tratamento precoce da meningite bacteriana pode prevenir suas sérias complicações^{1,2}.

Epidemiologia

Considerada um problema de saúde pública mundial, sendo uma doença de notificação obrigatória em muitos países, foi responsável por 236 mil mortes em 2019; sendo 112 mil mortes em crianças abaixo de 5 anos, 2,2% dos óbitos dessa população⁵. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a taxa de incidência é 1,4 caso/100 mil habitantes/ano, e letalidade de 22,2%³. As meningites virais e bacterianas possuem disparadamente a maior incidência^{1,3,5}; sendo a meningite viral, caracterizada por quadros benignos e autolimitados, a mais comum⁶. As meningites podem aumentar sua incidência através de influências climáticas e dispersão populacional^{7,8}.

Etiologia

Dentre as diversas espécies de bactérias capazes de desencadear a meningite, destacam-se algumas cepas notáveis que podem causar infecções mais graves ou moderadas. Entre essas cepas, incluem-se *Streptococcus pneumoniae*, conhecido como pneumococo, *Neisseria meningitidis*, também chamada de meningococo, *Haemophilus influenzae* e

Haemophilus influenzae tipo B. Cada uma dessas cepas pode apresentar diferentes sorotipos ou variantes genéticas que têm implicações importantes na gravidade da infecção.

O *Streptococcus pneumoniae*, por exemplo, é responsável por muitos casos de meningite bacteriana, sendo um dos principais agentes etiológicos. Diversos sorotipos deste pneumococo podem causar desde infecções leves até formas mais graves da doença. O *Neisseria meningitidis*, por sua vez, é conhecido por sua capacidade de causar surtos de meningite meningocócica, que pode ser altamente contagiosa e de rápida propagação. Já o *Haemophilus influenzae*, incluindo o tipo B, é uma causa importante de meningite, especialmente em crianças não vacinadas.

Além desses agentes, existem outras bactérias e vírus que podem desencadear a meningite, tornando importante a identificação precisa do agente etiológico para um tratamento eficaz. A prevenção por meio de vacinação é uma estratégia-chave para reduzir a incidência de meningites bacterianas, protegendo a população contra as cepas mais comuns e potencialmente graves¹⁷⁻¹⁹.

Em geral a causa da meningite é por infecção de um microorganismo, seja ela bacteriana, viral, fúngica ou parasítica; sendo a maior parte viral. A doença pode também ter causas não infecciosas. É classificada como “meningite asséptica” quando não é causada por uma infecção bacteriana. A meningite asséptica é causada na maioria das vezes por vírus, mas pode também ser uma infecção bacteriana em tratamento, onde as bactérias já foram eliminadas; ou por um patógeno que se espalhou num espaço adjacente às meninges; raramente pode ainda ser causada por endocardite, ou resultar de uma infecção por espiroquetas causadoras da sífilis e doença de Lyme. A meningite pode ainda ser resultado de malária cerebral e de meningite amébrica^{1,4,9}.

Fisiopatologia

Na meningite bacteriana as meninges são atingidas por duas vias principais, ora pela corrente sanguínea, ora por contato direto com o líquido cefalorraquidiano. Através da proliferação na corrente sanguínea de microorganismos presentes na mucosa, como a cavidade nasal, ocorrem a maior parte dos casos. A partir do momento em que as bactérias entram na corrente sanguínea, é possível que penetrem no espaço subaracnóide, principalmente onde a barreira hematoencefálica é mais frágil, como no plexo coroide¹⁻⁵. Cerca de 25% dos casos de infecções da corrente sanguínea em recém nascidos relacionam-se com meningite, fenômeno pouco comum em adultos¹⁰. Através da contaminação direta, via instrumentos médicos, fraturas,

e infecções da nasofaringe ou seios paranasais que formam conexão com o espaço subaracnóide, viabiliza-se a segunda principal via de instalação. Defeitos congênitos da dura-máter devem serem considerados^{1,6,9}.

A inflamação meníngea ocorre devido a resposta do sistema imunitário aos patógenos, com liberação de citocinas e mediadores de recrutamento imunitário; isso resulta no aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que pode levar a um edema cerebral vasogênico. Com a entrada de leucócitos em grandes quantidades, que aumentam o nível inflamatório, ocorre edema intersticial. Além disso, ocorre vasculite cerebral, levando ao menor fluxo sanguíneo, causando edema citotóxico. Em conjunto, os edemas específicos levam a isquemia cerebral, destacando a gravidade da doença^{1,6,9}.

Quadro clínico

Caracterizada por rigidez da nuca, febre alta súbita, e cefaléia com alteração do estado mental, a meningite tem esses sinais de diagnósticos clássicos como fundamento em seu diagnóstico, denominados em conjunto como meningismo. Entretanto, em média apenas 45% dos casos, de meningite bacteriana, apresentam simultaneamente esses sinais. Quando nenhum desses três sinais estão presentes, é altamente improvável tratar-se de uma meningite. Além disso, a presença de fotofobia e fonofobia podem estarem associados^{1,6}.

A cefaleia é intensa, e está presente em cerca de 90% dos casos de meningite bacteriana. A rigidez da nuca, presente em 70% dos casos, é uma condição médica provocada pelo espasmo dos músculos cervicais, levando a dor ou desconforto mecânico do pescoço; muitas vezes é imperceptível em crianças menores, sendo demonstrada através da irritabilidade. Em bebês de até 6 meses é possível que as fontanelas apresentem-se abauladas⁶.

O Sinal de Kernig, onde o paciente encontra-se em decúbito dorsal, e realiza-se a extensão da perna, estando a coxa fletida em ângulo reto sobre a bacia e a perna sobre a coxa, levando a dor ao longo do trajeto do nervo ciático, juntamente com o Sinal de Brudzinski, onde há flexão de ambas as pernas e coxas em resposta à flexão passiva do pescoço, são sinais que podem estar presentes em casos de meningite, sendo úteis para o diagnóstico, apesar de serem sinais de sensibilidade limitada, ou seja, nem sempre são observados, são considerados específicos da meningite^{1,11}.

A presença de púrpuras, que podem anteceder os sintomas, quando observadas, são características da meningite meningocócica. Formadas por pontos vermelhos ou azuis, irregulares, pequenos, no tronco, pernas, membranas mucosas, conjuntiva e, ocasionalmente,

nas palmas das mãos ou pés, que, quando pressionadas, não perdem sua coloração avermelhada. Apesar de nem sempre estar presente em todos os casos meningocócicos é de certa forma específica da doença. Vale ressaltar também a importância de outros sinais dermatológicos, como febre aftosa e herpes genital, ambas associadas a diversas formas de meningite viral^{1,11}. Logo nos estágios iniciais da doença podem observar-se a instalação de complicações, necessitando de tratamento específico, além de que, quanto mais precoces forem as complicações, mais grave indica-se ser, além de um pior prognóstico clínico^{1,6,8,11}.

Sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, hipotensão, taquicardia, temperatura anormalmente alta ou baixa, e taquipneia, são prováveis indicadores da infecção. Como resultado da menor pressão arterial devido à infecção, que ocorre em estágios iniciais, principalmente na meningite meningocócica, a irrigação sanguínea será afetada em vários órgãos, levando a ativação excessiva de coágulos sanguíneos. Essa ativação, chamada de coagulação intravascular disseminada, pode levar a obstrução do fluxo sanguíneo, aumentando o risco de hemorragia em áreas adjacentes. Sem tratamento antecipado da meningite meningocócica, as manchas na pele podem evoluir para gangrena, necessitando-se de amputação dos membros. Essa linhagem de consequências graves e rápidas levou a influência para a vacinação contra a meningite em todo o mundo^{6,9}. Infecções meningocócicas e pneumocócicas podem ainda resultar em hemorragia das glândulas suprarrenais, condição geralmente mortal conhecida como Síndrome de Waterhouse-Friderichsen, ou adrenalite hemorrágica¹².

Como citado anteriormente, o edema cerebral e o consequente aumento da pressão intracraniana estarão presentes, possibilitando a aparição de herniação cerebral na base do crânio. Isso leva ao menor nível de consciência, perda do reflexo pupilar, e postura anormal, com flexão ou distensão involuntária dos braços e pernas, indicando lesão cerebral grave. Esse edema também é responsável por casos de hidrocefalia, onde há também a interrupção do fluxo líquórico^{1,6,9,11}. Pode ainda ocorrer convulsões subjacentes; possivelmente como resultado do aumento pressórico e das áreas inflamadas; estando presentes em 30% das vezes em crianças nos estágios iniciais da meningite².

A inflamação das meninges também pode levar prejuízo aos nervos cranianos, explicando sintomas visuais e a perda da audição, sintomas esses que podem permanecer mesmo após a cura da meningite^{9,11}.

Classificações

Bacteriana

Em prematuros e recém-nascidos, até três meses, estreptococos do grupo B e bactérias gastrointestinais como *E. coli* são as causas mais comuns. Durante o parto, estreptococos do grupo B do tipo III, podem ser transmitidos por residirem na vagina, responsáveis principalmente por infecções na primeira semana de vida. A *Listeria monocytogenes* é uma espécie de bactéria capaz de levar a meningite no recém-nascido pela sua possível transmissão materna antes do parto (serotipo IVb). As *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae* (serotipos 6, 9, 14, 18 e 23) são as principais bactérias em crianças mais velhas, sendo também responsáveis por 80% dos casos em adultos. Onde não há vacinação, infecções por *Haemophilus influenzae* tipo B, são comuns em crianças menores de 5 anos. Raramente, as meningites bacterianas, podem ainda ser resultado de infecções da cabeça ou pescoço, como otite média ou mastoidite. Em portadores de HIV ou pessoas de países endêmicos da *Mycobacterium tuberculosis*, prevalece-se a possibilidade de meningite tuberculosa. Traumas e procedimentos médicos invasivos no cérebro ou meninges possibilitam o risco de translocação bacteriana, destacando-se nesses casos a infecção por estafilococos, pseudomonas ou outras bactérias gram-negativas. Defeitos congênitos ou imunitários e fraturas cranianas são causas mais comuns para casos de meningite recorrente^{1,2,9,10}.

Viral

Os enterovírus, o vírus do herpes simples, o vírus varicela-zoster, o vírus da imunodeficiência humana e o vírus da coriomeningite linfocitária (Mal de Armstrong) são os mais comuns. Dentre os vírus do herpes simples, o tipo 2 é o mais frequente, sendo a possível causa da meningite de Mollaret, forma recorrente de meningite crônica¹³.

Fúngica

Sem dúvidas meningites fúngicas são mais prevalentes em pacientes com comprometimento do sistema imunitário. Caracterizada pelo gradual aumento dos sintomas, esse tipo de meningite é frequentemente causada por *Cryptococcus neoformans*, denominada

como meningite criptocócica. A criptococose aparece quase 80% dos casos em pessoas com AIDS^{2,6,14}.

Parasítica

A meningite parasítica, comumente causada pelos *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma spinigerum*, *Schistosoma*, assim como em casos de cisticercose, toxocaríase, infecção por *Baylisascaris procyonis* e paragonimíase, são assumidas quando há predomínio de eosinófilos no líquido¹⁵.

Não infecciosa

Metástases cancerígenas ou utilização de anti-inflamatórios não esteroides, antibióticos e imunoglobinas intravenosas são possíveis causas de meningite. Condições inflamatórias, como neurosarcoidose, lúpus e vasculites, também podem ser possíveis causas⁴.

Diagnóstico

Após a suspeita de meningite é realizada pesquisa sanguínea em busca de marcadores de inflamação (proteína c-reativa e hemograma completo) e hemocultura. Para o diagnóstico definitivo, é obtido pela punção lombar, e analisado o líquido cefalorraquidiano. Essa análise determina quantitativamente os níveis específicos celulares, a concentração de proteínas e glicose. Culturas, reações de cadeia da polimerase e outros exames específicos podem ser realizados conforme a indicação clínica^{2,9}.

Durante a punção lombar a pressão do líquido pode ser medida por um manômetro, na meningite bacteriana a pressão se encontra aumentada, na meningite criptocócica a pressão se encontra significativamente elevada. Alterações nas características do líquido indicam a natureza da infecção, turbidez indica aumento de proteínas, leucócitos, hemácias e bactérias, o que sugere meningite bacteriana. Ressalta-se ainda que, em casos de suspeita de tumor ou abscesso, ou se a pressão intracraniana estiver elevada, o procedimento é contraindicado, podendo causar uma hérnia cerebral; recomendando-se a realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética antes. Nesses casos onde é necessária a realização de exames de imagem anteriormente, ou ainda em casos onde há dificuldade para realizar o procedimento, está

recomendada a administração de antibióticos prévia visando não atrasar o tratamento, principalmente quando demora mais de 30 minutos^{1,2,9}.

Análise bioquímica

Através do líquido será analisado os níveis de leucócitos, hemácias, proteínas e glicose. Na meningite bacteriana são predominantes neutrófilos, enquanto na viral os linfócitos. A predominância de eosinófilos sugere etiologia fúngica ou parasitária, porém não é um indicador confiável na fase inicial da doença. Com relação aos níveis de glicose, na bacteriana os níveis são inferiores ao normal, enquanto que, na viral, os níveis geralmente estão normais. Em geral a glicose presente no líquido é 40% mais abundante em relação a do sangue. Calcula-se os níveis de glicose líquidos divididos pela glicemia, obtendo uma relação que indica meningite bacteriana quando inferior ou igual a 0,4. Em recém-nascidos considera-se uma relação menor que 0,6 para o diagnóstico, tendo em vista que possuem uma concentração de glicose superior. Níveis de proteína estão aumentados na meningite, porém essa evidência é inespecífica da mesma, devendo associar-se a outros achados; concentrações elevadas de lactato e leucócitos indicam alta probabilidade de meningite bacteriana; concentrações de lactato inferiores a 35 mg/dl tendem a excluir o diagnóstico de meningite bacteriana, caso, claro, não tenha-se feito uso de antibióticos^{1,2}.

Testes especializados

A realização de testes específicos para confirmar os achados da análise bioquímica ou distinguir o tipo de meningite é útil. A coloração de Gram permite confirmar a presença de bactérias, mas não é sempre observada, ainda mais se, antes da punção fez-se o uso de antibióticos. A cultura dos microorganismos tem alta sensibilidade para identificação da etiologia, mas leva mais de 48 horas para obter-se os resultados. O exame PCR (Reação em cadeia da polimerase), é muito útil, de alta sensibilidade e especificidade, para determinar a presença de DNA bacteriano ou viral no líquido. A análise do soro sanguíneo pode identificar anticorpos virais, sendo uma medida possivelmente útil em casos de meningite viral. O serotipo de vários microorganismos podem ser identificados pela prova de aglutinação em látex, apesar da pouca utilização, pode ser eficaz quando outros exames não fornecem resposta; o mesmo se aplica para o exame lisado de amebócitos de *Limulus* para bactérias gram-negativas. A coloração de Ziehl-Neelsen pode ser útil na suspeita de meningite tuberculosa, mas tem baixa

sensibilidade, e está sendo substituída pela PCR. A coloração com nanquim permite o diagnóstico de meningite criptocócica, entretanto, o diagnóstico através do antígeno criptocócico é mais sensível, principalmente em portadores de AIDS, como visto anteriormente^{1,2,13}.

Tratamento

Por se tratar de uma emergência médica com alta taxa de mortalidade o tratamento da meningite é essencial. Se não tratada, é potencialmente fatal, e se prolongado o início do tratamento, piores serão os prognósticos. O tratamento empírico com antibióticos de largo espectro é essencial e não deve ser adiado, mesmo caso estejam-se realizando exames diagnósticos. A administração de Penicilina G é recomendada quando há suspeita de meningite meningocócica. A terapia intravenosa é útil em casos de hipotensão ou choque instaurados. Diante de um paciente com suspeita meningite deve ser realizada periodicamente a avaliação médica, pela possibilidade de causar graves sintomas na fase inicial da doença, necessitando de cuidados específicos rápidos, como ventilação mecânica em casos de insuficiência respiratória. Medicações que reduzem a pressão intracraniana são úteis, quando essa encontra-se aumentada; anticonvulsivantes, *shunt* cerebral e monitoria dos eletrólitos são medidas úteis contra possíveis casos de convulsões, hidrocefalia e hiponatremia respectivamente^{1,2,9}.

Após o tratamento imediato empírico; que tem sua escolha variável de acordo com a localização geográfica e histórico de resistência antibiótica, além claro da história clínica de procedimentos médicos, traumas, imunossupressão e idade; os antibióticos podem ser alterados de acordo com os achados diagnósticos, tratando especificamente o patógeno^{2,9,16}.

Apesar de controversa, o uso de corticosteroides; principalmente na população pediátrica, em que é defendido a utilização quando a causa é por *H. Influenzae*, ou se forem apenas administrados antes da primeira dose de antibióticos; se mostrou útil em algumas pesquisas, principalmente em países desenvolvidos. Após a administração de antibióticos inicial, frequentemente o processo inflamatório pode ser agravado, devido a destruição bacteriana, por isso corticosteroides são utilizados para diminuir a resposta imunitária; o início de utilização deve realizado brevemente antes da primeira dose antibiótica, e mantido durante 4 dias; a dexametasona é o corticosteroide mais utilizado nesse caso; se identificado o patógeno específico, não se tratando de uma meningite pneumocócica, tipo mais benéfico dessa terapia, o seu uso pode ser interrompido^{2,9,16}.

Referências

- 1- Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicina Interna. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- 2- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004 Nov 1;39(9):1267-84. doi: 10.1086/425368.
- 3- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e Parasitárias. 4 .ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde. [Internet] 2004. [Citado 7 jan. 2023]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_bolso_4ed.pdf.
- 4- Ginsberg L. Difficult and recurrent meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Mar;75 (Suppl 1):i16-21. doi: 10.1136/jnmp.2003.034272.
- 5- Global burden of disease (GBD) meningitis [Internet] 2019. [Citado 8 jan. 2023]. Disponível em: https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/meningitis-level-3-cause.
- 6- Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination. Does this adult patient have acute meningitis? Jama. 1999 Jul 14;282(2):175-81. doi: 10.1001/jama.282.2.175.
- 7- Wilder-Smith A. Meningococcal vaccine in travelers. Curr Opin Infect Dis. 2007 Oct;20(5):454-60. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282a64700.
- 8- Andrade JG. et al. Prevalência de portador de Neisseria meningitidis em uma comunidade fechada. Rev. Goiana Med, 1986; 32:67-72.
- 9- Mace SE. Acute bacterial meningitis. Estmerg Med Clin North Am. 2008;26:281-317.
- 10- Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. Lancet. 2003 Jun 21;361(9375):2139-48. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13693-8.
- 11- Lopes AC. Clínica médica: diagnóstico e tratamento. São Paulo: Atheneu, 2013.
- 12- Varon J, Chen K, Sternbach GL. Rupert Waterhouse and Carl Friderichsen: adrenal apoplexy. J Emerg Med. 1998 Jul-Aug;16(4):643-7. doi: 10.1016/s0736-4679(98)00061-4. PMID: 9696186.
- 13- Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. BMJ. 2008 Jan 5;336(7634):36-40. doi: 10.1136/bmj.39409.673657.AE. PMID: 18174598.
- 14- Kauffman, CA; Pappas, PG; Sobel, JD; Dismukes, WE. Essentials of clinical mycology. 2nd ed. New York: Springer, 2011. p. 77.

- 15- Graeff-Teixeira C, da Silva AC, Yoshimura K. Update on eosinophilic meningoencephalitis and its clinical relevance. *Clin Microbiol Rev.* 2009 Apr;22(2):322-48. doi: 10.1128/CMR.00044-08.
- 16- Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;9.
- 17- Santos VA. Meningite. [Trabalho de conclusão de curso]. Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007.
- 18- Teixeira AB, Cavalcante JC do V, Moreno ÍC, Soares I de A, Holanda FO de A. Meningite bacteriana: uma atualização. *Revista Brasileira de Análises Clínicas [Internet]* 2018; 50(4): 327. [Citado 10 fev 2023]. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2019/04/RBAC-vol-50-4-2018-ref-725.pdf>.
- 19- Silva K, Silva JO da, Liandro TC. Atuação Fisioterapêutica nos pacientes com sequelas de meningite: Um estudo de revisão. *Amazônia Science and Health [Internet]* 2019. 7(3):48 –61. [Citado 10 fev 2023] Disponível em: <http://ojs.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/2726>.

ESCLEROSE MÚLTIPLA

Ana Carolina de Oliveira e Maycon Melo Lopes

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neurológica desmielinizante de caráter autoimune e degenerativo que afeta do sistema nervoso central. Têm maior incidência no sexo feminino (2:1), raça branca e na faixa etária entre 20 e 50 anos de idade. Fatores ambientais e sociais, associados a fatores genéticos, parecem estar associados ao surgimento da EM. A teoria mais amplamente aceita é que a EM começa como um distúrbio inflamatório imunomediado caracterizado por linfócitos autorreativos. Inflamação, desmielinização e degeneração axonal são os principais mecanismos patológicos que causam as manifestações clínicas. A forma de apresentação clínica mais comum da doença é a EM Remitente-Recorrente caracterizada por episódios recorrentes de surtos neurológicos. Uma das apresentações mais comuns de surto é a neurite óptica, mas uma gama de outros sinais e/ou sintomas neurológicos podem estar presentes. É importante que os surtos sejam diferenciados dos episódios de piora neurológica transitória chamados de pseudosurtos, que são secundários à infecções, fadiga, febre e outros fatores. O diagnóstico da doença se baseia na história clínica, exame físico e exames complementares como ressonância magnética, liquor. O tratamento de quadros agudos se baseia no uso de corticosteroides em alta dose intravenosos ou plasmaferese, enquanto de forma crônica, utilizam-se os medicamentos modificadores de curso da doença (MMCD) como imunomoduladores e imunobiológicos.

Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma das doenças desmielinizantes mais comuns. É mediada pelo sistema autoimune e tem características inflamatórias e degenerativas¹.

Epidemiologia

A Esclerose Múltipla (EM) têm maior incidência no sexo feminino (2:1), acometendo principalmente mulheres na faixa etária entre 20 e 50 anos de idade. Tem menor incidência na população afrodescendente, oriental e indígena.

No Brasil, a doença apresenta uma prevalência média de 8,69/100.000 habitantes e assim como no mundo, a prevalência varia de acordo com a região do paciente, sendo menor no Nordeste (1,36/100.000) e maior na região sul (27,2/100.000)².

A diferença na prevalência entre as regiões parece estar associada à latitude e diferenças genéticas, pois a EM é mais frequente em regiões de maior latitude e com população predominantemente caucasiana.

Etiologia

Os principais fatores ambientais / sociais que parecem estar associados ao surgimento da EM são:

- Baixa exposição solar (aos raios UV)
- Baixos níveis de vitamina D
- Tabagismo
- Exposição prévia a agentes infecciosos virais
- Obesidade

Fisiopatologia

A EM é um distúrbio heterogêneo com características clínicas e patológicas variáveis, refletindo diferentes vias de lesão tecidual. Inflamação, desmielinização e degeneração axonal são os principais mecanismos patológicos que causam as manifestações clínicas. No entanto, a causa exata da EM permanece desconhecida. A teoria mais amplamente aceita é que a EM começa como um distúrbio inflamatório imunomediado caracterizado por linfócitos autorreativos. Mais tarde, a doença é dominada pela ativação microglial e neurodegeneração crônica. Várias linhas de evidência apoiam um papel importante e possivelmente definidor do sistema imunológico no desenvolvimento da EM. A imunologia celular da EM envolve interações alteradas entre células T, células B, células mielóides e populações de células imunes adicionais³.

Quadro clínico

Durante a anamnese, é importante questionar sobre: forma de início dos sintomas atuais (instalação súbita?), duração, presença de manifestações sistêmicas associadas (como

febre, sintomas infecciosos urinários, por ex.), questionar os episódios prévios (e há quanto tempo ocorreram), se os sintomas são novos ou se houve uma piora de alterações neurológicas que já estavam presentes, tratamentos prévios realizados, entre outros. Muitas vezes, uma anamnese bem colhida já nos leva à hipótese diagnóstica de EM se o diagnóstico da doença ainda já não estiver estabelecido.

Uma das manifestações mais comuns durante um surto da doença é a neurite óptica. Neste caso, os pacientes irão relatar perda visual geralmente unilateral, que piora ao longo dos dias e é precedida (ou acompanhada) por dor ocular (que em alguns casos pode piorar com a movimentação do olho), discromatopsia.

Um surto neurológico desmielinizante é definido como um déficit neurológico de instalação insidiosa, com duração maior que 24h, na ausência de fatores externos como febre, infecções, exposição a calor excessivo, fadiga, período menstrual. Esses fatores externos podem causar uma piora neurológica transitória, uma flutuação de sintomas neurológicos no paciente com Esclerose Múltipla (quadro conhecido como pseudosurto e não compatível com atividade da doença).

Tabela 1: Manifestações mais frequentes nos episódios de surtos da EM

Manifestações mais frequentes nos episódios de surtos da EM	
Neurite óptica	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente unilateral e com perda parcial da acuidade visual • Dor ocular associada
Mielite aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomas sensitivos
Síndrome de tronco encefálico e cerebelar	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopia • Oftalmoplegia internuclear • Vertigem e instabilidade postural
Transtorno motor	<ul style="list-style-type: none"> • Paraparesias/ monoparesias • Hiperreflexia
Dor	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropática
Espasticidade	

Declínio cognitivo <ul style="list-style-type: none"> • Atenção • Velocidade de processamento das informações • Percepção visual e espacial
Fadiga
Disfagia
Alterações esfinterianas e sexuais <ul style="list-style-type: none"> • Incontinência urinária • Constipação intestinal • Disfunção erétil
Fenômenos paroxísticos <ul style="list-style-type: none"> • Espasmos musculares • Neuralgia do trigêmeo
Fenômenos cognitivos/ psiquiátricos <ul style="list-style-type: none"> • Sintomas depressivos • Disfunção cognitiva • Alterações do sono

Fonte: Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia, 2.ed. 2019, Elsevier⁴.

Diagnóstico

O diagnóstico da doença se baseia na história clínica, exame físico e exames complementares como ressonância magnética, liquor. É importante também, além do diagnóstico correto da Esclerose Múltipla, realizar a sua classificação quanto ao seu subtipo.

Critérios diagnósticos

Para o diagnóstico da EM, são utilizados mundialmente os critérios de McDonald:

Tabela 2: Critérios de McDonald 2017 revisados e adaptados

Critérios de McDonald revisados em 2017		
Número de surtos	Número de lesões com evidência clínica objetiva (a)	Critérios adicionais para o diagnóstico de EM
2 ou mais surtos	2 ou mais lesões	Nenhum (b)
2 ou mais surtos	1 lesão + evidência clara de surto anterior envolvendo uma lesão em localização anatômica distinta	Nenhum (b)
2 ou mais surtos	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> ● Novo surto em localização diferente no SNC OU ● Ressonância Magnética
1 surto	2 ou mais lesões	Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> ● Novo surto OU ● Ressonância Magnética OU ● Presença de bandas oligoclonais no LCR (c)
1 surto	1 lesão	Disseminação no espaço demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> ● Novo surto em localização diferente no SNC OU ● Ressonância Magnética E Disseminação no tempo demonstrada por: <ul style="list-style-type: none"> ● Novo surto OU ● Ressonância Magnética OU ● Presença de bandas oligoclonais no LCR (c)

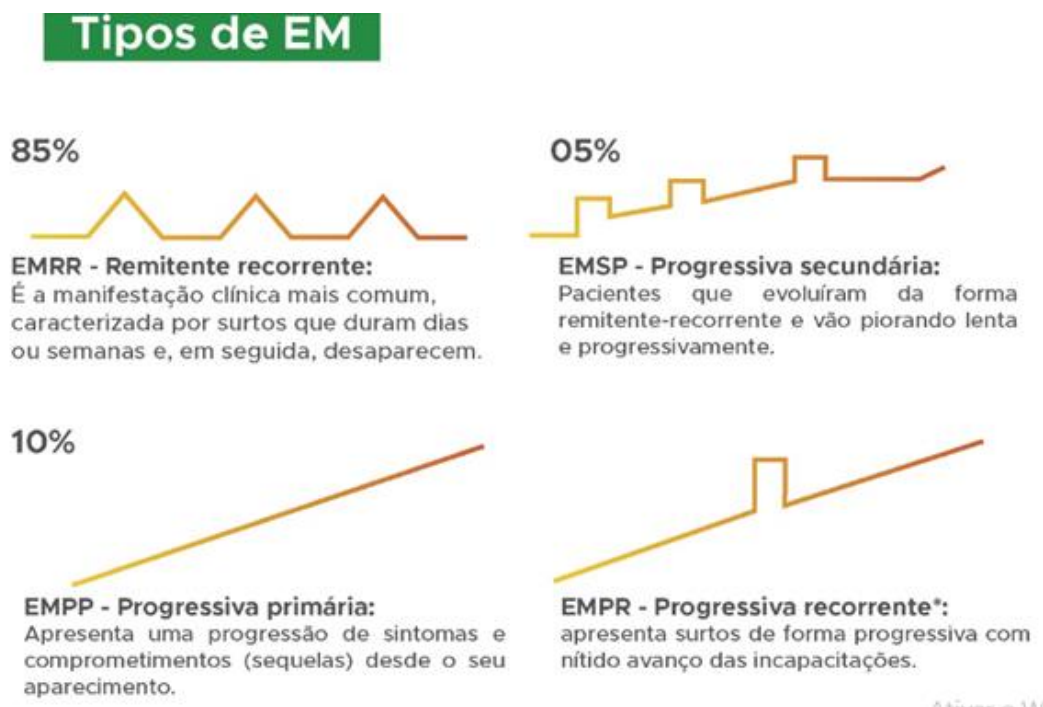
Fonte: Thompson, AJ et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018,17:162–173⁵.

EM = Esclerose Múltipla; SNC = Sistema Nervoso Central; LCR = Exame do líquido cefalorraquidiano.

(a) O diagnóstico baseado em evidência clínica objetiva de duas lesões é o mais seguro. Evidência histórica de um surto prévio, na ausência de achados neurológicos objetivamente documentados, pode incluir eventos históricos com sintomas e evolução característicos de um evento desmielinizante inflamatório prévio. Pelo menos um surto, entretanto, deve ter seu suporte em achados objetivos. Na ausência de evidência objetiva residual, é necessária cautela; (b) Nos critérios de McDonald originais (revisão de 2017), não são necessários testes adicionais, entretanto, no último PCDT (Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas) de 2022 do Ministério da Saúde do Brasil adotou-se que qualquer diagnóstico de EM deve ser realizado com acesso à neuroimagem; (c) A presença de bandas oligoclonais no líquido não demonstra disseminação no tempo, contudo pode substituir a demonstração de disseminação no tempo.

Subtipos de Esclerose Múltipla

Figura 1: Subtipos de Esclerose Múltipla



Fonte: ABEM - Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (2022). Disponível em: <https://www.abem.org.br/tipos-de-e-m/>.

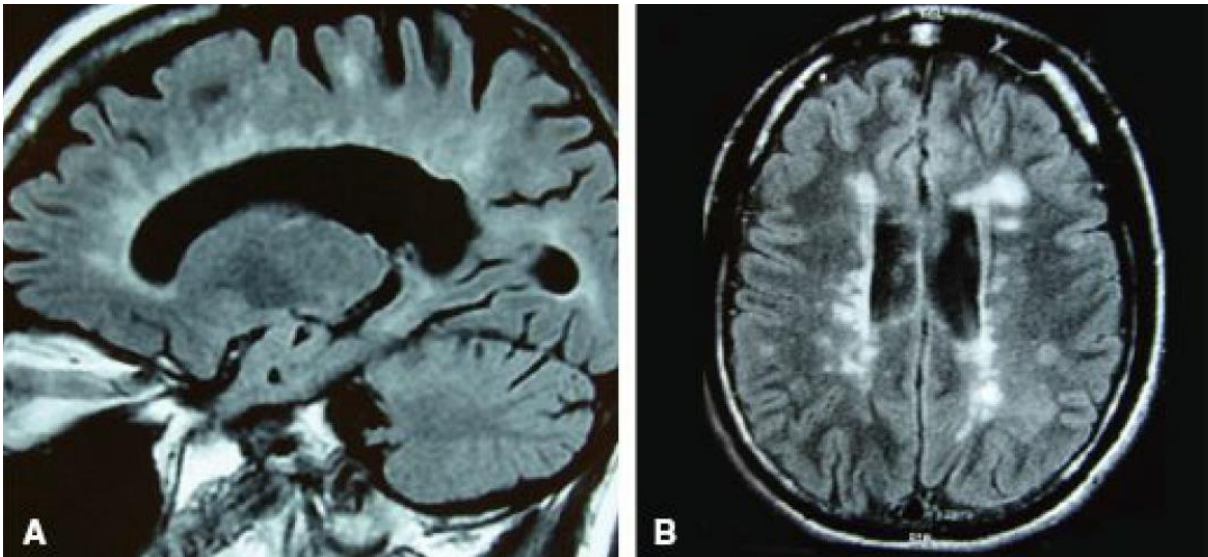
Exames complementares

- Ressonância magnética (RM)

É o exame de imagem que mais contribui para o diagnóstico e acompanhamento da evolução da doença. É sabido que mais de 90% dos pacientes com EM recém diagnosticada têm anormalidades na RM.

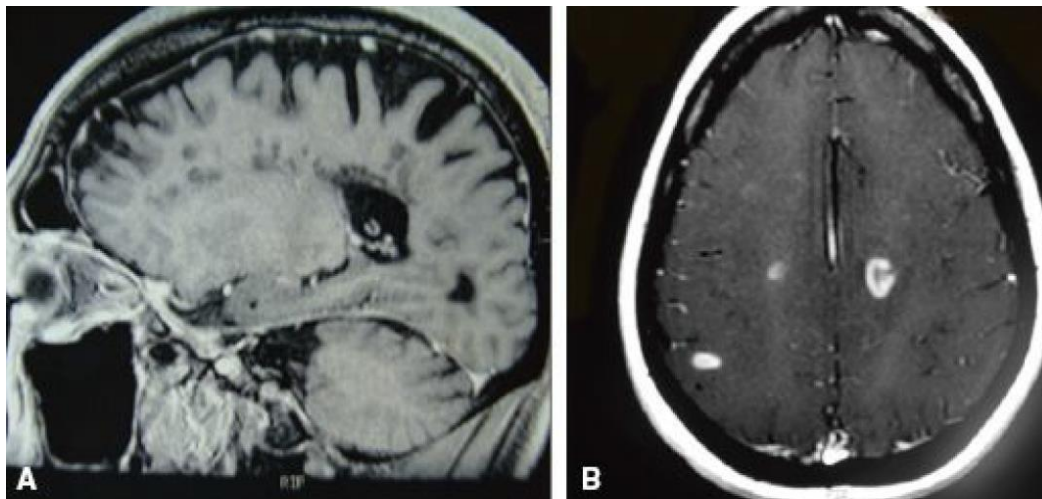
As lesões típicas encontradas na RM demonstram a desmielinização e perda axonal dos tecidos, estando presente na forma de placas principalmente nas regiões periventriculares, córtico ou justacorticais, substância branca infratentorial e medulares. Quando presentes na medula espinhal, estão distribuídas de forma craniocaudal sem ultrapassar mais de dois corpos vertebrais. Sua forma habitualmente é ovóide e apresenta alteração de sinal com hiperintensidade nas sequências ponderadas em T2 e hipointensidade nas sequências ponderadas em T1⁴.

Figura 2: Lesões ovóides hiperintensas em sequência axial FLAIR com distribuição periventricular calososseptal (dedos de Dawson), compatível com EM.



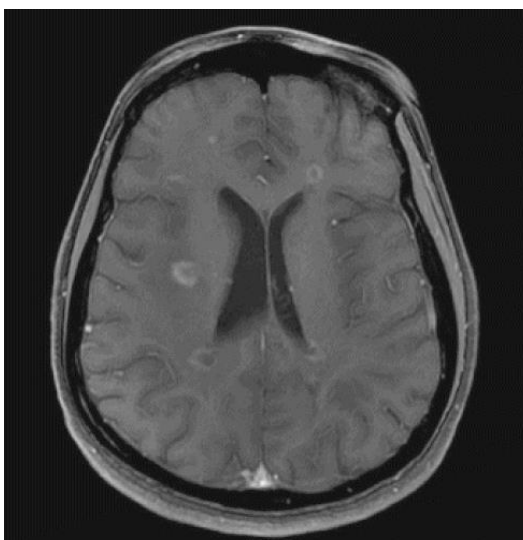
Fonte: Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2.ed. 2019, Elsevier⁴.

Figura 3: A esquerda várias lesões hipointensas consistente com buracos negros (*Black holes*) na sequência sagital T1. À direita placas com impregnação de gadolínio em forma nodular e anelar incompleto característico de lesões ativas de EM.



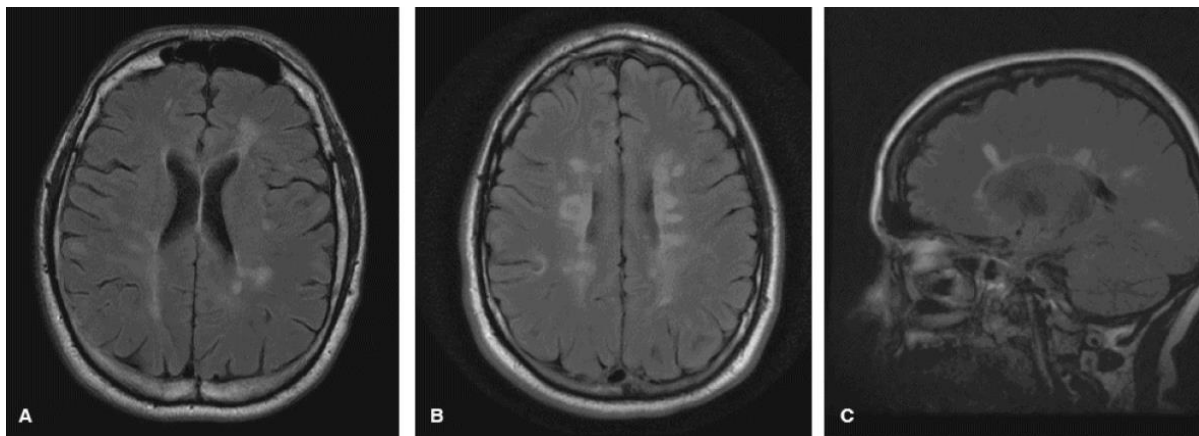
Fonte: Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia, 2. ed. 2019.⁴

Figura 4: RM cerebral de um paciente com EM Remitente-Recorrente. A imagem em T1 pós-gadolínio mostra várias lesões com realce ao contraste paramagnético. A intensificação por gadolínio reflete a ruptura da barreira hematoencefálica e inflamação ativa, e representa a fase mais precoce de desenvolvimento das lesões, que pode ser detectada pela RM convencional.



Fonte: Elan DL, Stephan AM, Lewis PR. Merritt - Tratado de Neurologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018⁶.

Figura 5: RM de crânio de um paciente com EM Remitente-Recorrente. As imagens axiais em sequência FLAIR (A) e T1 depois da injeção de gadolínio (B) mostram lesões com realce periférico ao gadolínio e edema vasogênico circundante.



Fonte: Elan DL, Stephan AM, Lewis PR. Merritt - Tratado de Neurologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2018⁶.

- Líquido cefalorraquidiano (LCR)

A punção lombar com análise do líquido não é um requisito obrigatório para o diagnóstico da Esclerose Múltipla em pacientes com sintomas clássicos e aparência de alterações típicas na RM de crânio, mas pode ser usada para concluir (ou excluir) o diagnóstico em situações como:

1. Pacientes com uma síndrome clinicamente isolada sugestiva de EM que atende aos critérios radiológicos para disseminação no espaço, mas não no tempo;
2. Pacientes com uma síndrome clinicamente isolada que apresentam achados de RM que não atendem aos critérios de McDonald para disseminação no espaço (ou seja, uma RM de crânio que mostra nenhuma ou poucas lesões), pois a avaliação do LCR pode ajudar a refinar a estimativa de risco para progressão para EM;
3. Pacientes com apresentações diferentes de uma síndrome clínica isolada típica, incluindo um curso progressivo no início (ou seja, sugestivo de EM progressiva primária);
4. Quando as características clínicas, de imagem ou laboratoriais são atípicas da EM;
5. Em populações em que a EM é menos comum, incluindo crianças e idosos.

Na análise do LCR, deve-se pesquisar a presença de bandas oligoclonais (BOC) de IgG, acompanhada por uma análise concomitante do soro. A presença de BOC exclusivas no

líquor (ausentes no soro) é encontrada em até 95% dos pacientes com EM clinicamente definida e indicam uma síntese intratecal de anticorpos da classe IgG. Outro achado no líquido positivo para Esclerose Múltipla baseia-se no exame de índice de IgG entre o líquido e o soro do paciente, com valor aumentado, indicando também uma síntese intratecal de anticorpos da classe IgG³.

Diagnóstico diferencial

Tabela 3: Principais diagnósticos diferenciais para a EM adaptado

Principais diagnósticos diferenciais para a EM	
Infecções	Neurosífilis HIV Infecções pelo HTLV Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) Neuroborreliose
Doenças autoimunes	Doença do Espectro da Neuromielite Óptica (NMOSD) Doença associada ao anticorpo Anti-MOG (MOGAD) Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM) Síndrome de Sjogren Doença de Behçet Lúpus eritematoso sistêmico (LES) Síndrome do anticorpo anti-fosfolípide (SAAF) Neurossarcoidose
Doenças metabólicas	Deficiência de vitamina B12 Defeitos do metabolismo do cobre Deficiência de vitamina E
Doenças genéticas	Paraparesias espásticas hereditária Neuropatia óptica de Leber Outras Mitocondriopatias
Doenças vasculares do SNC	Fístula arteriovenosa da dura-máter espinhal Vasculite do Sistema Nervoso Central (SNC) Hemangioma cavernoso
Neoplasias	Linfomas do SNC Gliomas Síndromes paraneoplásicas
Outros	Desmielinização induzida por fármacos

Fonte: Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia, 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.⁴

Tratamento

Para os médicos generalistas, é importante que haja o conhecimento para suspeitar de quadros agudos da doença, como manejá-los para melhora dos sintomas do paciente e solicitar avaliação do especialista em Neurologia quando necessário. Após estabilização do quadro agudo, é importante que ele seja encaminhado ao neurologista para iniciar as linhas terapêuticas adequadas para tratamento crônico.

O tratamento de quadros agudos se baseia no uso de corticosteroides intravenosos ou Plasmaferese, enquanto de forma crônica, utilizam-se os medicamentos modificadores de curso da doença (MMCD).

Tratamento dos episódios agudos (surto) de EM

Nos episódios de surto, o tratamento é voltado para o controle agudo dos sintomas. Para isso, utilizamos altas doses de corticosteróides (Metilprednisolona 1 grama ao dia, via endovenosa, por 3 a 5 dias), procedimento também conhecido como pulsoterapia. Em quadros graves, que não haja resposta ao uso de corticosteróides e/ou seus efeitos adversos sejam intoleráveis ou haja contraindicações ao seu uso, utiliza-se a Plasmaferese, que consiste em uma troca plasmática terapêutica.

Tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD)

Para o tratamento de controle da EM, são utilizados os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Estes medicamentos o surgimento de novos surtos e a piora da doença. Atualmente, no Brasil, contamos com alguns tipos de medicação: Beta- interferonas 1a e 1b, Acetato de Glatirâmer, Teriflunomida, Fumarato de Dimetila, Fingolimode, Natalizumabe, Ocrelizumabe, Ofatumumabe, Alemtuzumabe e Cladribina.

Para os pacientes portadores de EM Remitente Recorrente (EMRR) de baixa ou moderada atividade, utilizam-se como primeira linha de tratamento as seguintes medicações: Beta-interferonas, Acetato de Glatirâmer, Teriflunomida ou Fumarato de dimetila (medicações de 1ª linha terapêutica). Caso haja falha terapêutica, reações adversas, toxicidade ou resposta subótima ao tratamento, deve-se trocar para a Fingolimode (medicação de 2ª linha terapêutica). E caso não se obtenha os resultados desejados, haja toxicidade ou reações adversas importantes, deve-se substituir para a última linha de tratamento, que incluía as seguintes medicações:

Natalizumabe, Ocrelizumabe, Ofatumumabe, Alentuzumabe e Cladribina (medicações de 3ª linha terapêutica). Esse esquema de tratamento descrito acima chama-se “terapia de escalonamento”.

Já para os pacientes portadores de EMRR de alta atividade, sugere-se iniciar o tratamento já com uma das terapias de 3ª linha terapêutica como primeira opção. Esse esquema de tratamento chama-se “terapia de indução”.

A EM de baixa ou moderada atividade é caracterizada por indícios de atividade da doença, contudo sem se enquadrar nos critérios para classificação como de alta atividade. Caracteriza-se como EM de alta atividade quando o paciente apresenta: 1) dois ou mais surtos e pelo menos uma lesão captante de gadolínio ou aumento de pelo menos duas lesões em T2 no ano anterior em pacientes não tratados e 2) atividade da doença no ano anterior durante a utilização adequada de pelo menos um MMCD, na ausência de toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou não adesão ao tratamento, apresentando pelo menos um surto no último ano durante o tratamento, e evidência de pelo menos nove lesões hiperintensas em T2 ou pelo menos uma lesão captante de gadolínio na RM.

Para pacientes com Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP), o tratamento indicado é o Ocrelizumabe, sem outras opções efetivas conhecidas até o presente momento.

Na tabela a seguir, segue os efeitos adversos mãos comuns dos principais MMCD.

Tabela 4: Principais medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) disponíveis no Brasil e seus principais efeitos adversos.

Medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD)	
Fármaco	Efeitos adversos mais comuns
Beta- interferona 1a	Mialgia, febre, calafrios, sudorese, astenia, cefaleia e náusea
Beta - interferona 1b	
Glatirâmer	Infecção, gripe, dispneia, náusea, artralgia, dorsalgia, astenia, dor torácica
Teriflunomida	Cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento das transaminases hepáticas
Fumarato de Dimetila	Rubor e eventos gastrointestinais
Fingolimode	Tosse com secreção, dor torácica, febre, náusea, vômitos, diarreia e bradicardia
Natalizumabe	Cefaleia, astenia, artralgia, infecções do trato urinário e respiratório inferior, gastroenterite, vaginite, depressão, dor nas extremidades, desconforto abdominal, diarreia e erupções cutâneas
Alentuzumabe	Linfopenia, leucopenia, taquicardia, hipertireoidismo, náusea, pirexia, astenia, calafrios, infecções do trato urinário e respiratório superior, cefaleia, erupção cutânea, urticária, prurido, ruborização

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla, Ministério da Saúde, 2022 ².

Tratamento sintomático e medidas não farmacológicas

É importante também abordar e tratar os sintomas associados à doença como sintomas psiquiátricos, espasticidade, dor neuropática, fadiga, disfunções esfínterianas;

As medidas de tratamento não farmacológicas são indicadas para todos os pacientes e consistem em exercícios físicos regulares, suspensão do tabagismo, suplementação de vitamina D se valores baixos, dieta balanceada, controle do peso e cuidados multidisciplinares para reabilitação neurofuncional (fisioterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional, psicologia).

Referências

1. Paulo HF, Henrique BF, Evandro PVF, José LP. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar da Unifesp-EPM, Neurologia. São Paulo: Manole, 2010.
2. Ministério da Saúde Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Esclerose Múltipla. Brasília: Ministério da Saúde Brasil, 2022. [Internet] [Citado 17 ago 2022].Disponível em:https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-1-pcdt_esclerose-multipla.pdf.
3. Michael JO, Mowry E. Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. UpToDate. 2022. [Internet] [Citado 17 ago 2022]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>.
4. Rubens JG, Osvaldo MT. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
5. Thompson, AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T,Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 [Internet] [Citado 17 ago 2022]; 17:162–173. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275977/>
6. Elan D L, Stephan A M, Lewis P R. Merritt - Tratado de Neurologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
7. Vanessa DM, Passos, GR, Mendes, MF, Callegaro D, Lara-Peixoto MA, Comini-Frota ER et al. Brazilian Consensus for the Treatment of Multiple Sclerosis: Brazilian Academy of Neurology and Brazilian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2018 [Internet] [Citado 17 ago 2022]; 76(8). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/7jLgQCYXGP6wZxFWt3rdGHp/abstract/?lang=en>.

TROMBOSE VENOSA CEREBRAL (TVC)

Franceliny Couto Gibram, Iasmin Neves Vilela e Maycon Melo Lopes

Resumo

A trombose venosa cerebral (TVC) é um quadro pouco comum de acidente vascular cerebral (AVC) frequentemente subnotificado por possuir quadro clínicos abrangentes e muitas vezes inespecíficos. Sua incidência é diferencial por acometer principalmente crianças e adultos (75% mulheres). Apresenta grande diversidade de sintomas, entre os principais, é possível citar a cefaleia, diminuição na acuidade visual, crises epiléticas e vômitos. Faz-se uso da imagiologia para sua confirmação. O tratamento geralmente consiste em medicações anticoagulantes, mas em casos complicados podem ser necessários tratamentos cirúrgicos.

Introdução

A TVC foi descrita pela primeira vez pelo médico francês Ribes no século XIX, quando identificou um paciente com cefaleia intensa e epilepsia devido a um quadro trombolítico nos seis sagitais superiores e laterais ^{1,2}.

Ela ocorre quando se obstrui um ou mais seios venosos durais cerebrais por um coágulo que se aloja no lúmen venoso e impede a drenagem venosa. Isso faz com que a contrapressão venosa e arterial aumente e, conseqüentemente, o edema cerebral também, desencadeando o aumento da pressão intracraniana e às vezes hemorragia intracerebral ^{2,3}.

A TVC é uma forma menos comum de AVC (0,5% a 1%), com localização no sistema venoso, frequentemente subdiagnosticada por ser facilmente confundida com outras doenças devido ao seu quadro clínico muito variado e muitas vezes pouco específico.

Epidemiologia

A TVC apresenta um perfil epidemiológico diferente do tromboembolismo venoso (TEV) e do AVC por afetar predominantemente crianças e adultos, pois os acometimentos cerebrovasculares são característicos nas altas faixas etárias. Próximo de 80% das vítimas possuem menos que 50 anos, sendo 75% mulheres ^{1,4,5}.

Os casos de TVC são pouco incidentes (1 e 2 pessoas a cada 100.000 por ano) em comparação com outras doenças tromboembólicas venosas como a embolia pulmonar e a trombose venosa profunda do membro inferior (1 a 2 pessoas a cada 1.000 por ano)^{5,6}.

Com os avanços e a facilidade de acesso aos métodos de diagnóstico por neuroimagem vascular com a Ressonância Magnética (RM) e a Tomografia Computorizada (TC), a TVC é mais notificada do que antes, pois os registros eram possibilitados apenas por meio de autópsias.

O seio sagital superior é o primeiro mais frequentemente comprometido (62%) e o transversal, o segundo (41%-45%). Mulheres jovens são as mais acometidas (3 em cada 4 incidências de TVC) devido ao uso de contraceptivo oral, à terapia de reposição hormonal e aos agravamentos trombóticos pela gravidez e puerpério. A faixa etária mais prevalente são os neonatos, crianças e os adultos entre 20 e 40 anos, sendo que a incidência em idosos acima dos 65 anos é menor que 10% ^{1,4,7}.

Etiologia

Desde a sua descrição há 200 anos, diversos fatores de risco que levam a desequilíbrios locais ou sistêmicos desencadeando processos trombolíticos, foram extensamente identificados pela literatura, sendo categorizados na seguinte tabela:

Tabela 1- Causas de Trombose Venosa Cerebral

Categorias	Fatores de risco
Causas endócrinas	Pílula anticoncepcional oral; Gravidez; Puerpério; Terapia androgênica; Danazol.
Causas hematológicas e imunológicas	Síndrome do anticorpo antifosfolípide; Anemia; Deficiência de antitrombina III; Deficiência de proteína C; Deficiência de proteína S; Leucemia; Linfoma; Distúrbios mieloproliferativos; Hemoglobinúria paroxística noturna; Policitemia Vera; Anemia falciforme; Trombocitopenia trombótica; Púrpura.
Tecido conjuntivo/causas inflamatórias	Doença de Behçet; Arterite de células gigantes; Doença inflamatória intestinal; Sarcoidose; Lúpus eritematoso sistêmico; Granulomatose de Wegener.
Causas infecciosas	Abscesso; Empiema subdural; Meningite; Sinusite; Otite média supurativa; Sepse; Endocardite.
Causas neoplásicas	Metástases cerebrais; Malignidade disseminada; Tumor glômico; Meningioma; Malignidade visceral.
Diversos	Insuficiência cardíaca; Ligadura da veia jugular; Trombose da veia jugular (cateterismo); Desidratação grave.

Fonte: Traduzido por autoria própria⁸.

Qualquer evento que leve a um estado pró-trombótico pode desencadear uma TVC. Ao menos 85% dos pacientes com TVC apresentam pelo menos um fator de risco, enquanto pouco mais de 50% podem apresentar múltiplos fatores. Trinta e quatro por cento dos pacientes possuem trombofilia genética ou adquirida. Entretanto, deve-se atentar aos pacientes com história de síndrome nefrótica, pois podem chegar a ter uma trombofilia adquirida devido à perda de antitrombina. Na trombofilia hereditária, o acometido pode possuir: deficiência da proteína C, da proteína S ou da antitrombina, mutação do fator V Leiden ou do gene da protrombina 20210, ou ainda hiper-homocisteinemia.

Doenças inflamatórias crônicas também podem ser desencadeantes ou potencializadoras de TVC, como o lúpus eritematoso sistêmico, a doença inflamatória intestinal, condições de malignidade e vasculites como a granulomatose de Wegener.

Outros fatores desencadeantes que são mais comumente observados nos quadros de TVC são infecções locais como mastoidite ou otite (que induzem a trombose dos seios sigmoide e transversos adjacentes), traumatismos cranianos, certos procedimentos neurocirúrgicos, lesão diretos dos seios ou veias jugulares (cateterismos da veia jugular) ou punção lombar ^{6,8}.

Fisiopatologia

É importante ter-se um entendimento do fluxo de drenagem venosa do tecido cerebral para uma melhor compreensão em relação à TVC, que é ocasionada pela obstrução deste fluxo por processos trombóticos.

Drenagem venosa superficial: a maioria das veias corticais drenam o sangue do córtex cerebral e de 1 a 2 cm da parte externa da substância branca para o seio sagital superior (com exceção da veia de Labbé que se conecta com o seio lateral). Do seio sagital superior, o sangue é drenado para os transversos, depois para o sigmoide e, por fim, para as veias jugulares.

Drenagem venosa profunda: o sangue venoso da substância branca profunda e dos gânglios da base é drenado pelas veias cerebrais profundas (como as cerebrais internas, a basal de Rosenthal e a de Galeno) para o seio reto, que continua esse fluxo para os transversos para enfim terminar nas veias jugulares².

Além de os seios cerebrais drenarem o sangue venoso, são imprescindíveis para uma importante função das granulações aracnoides ao transportar o líquido cefalorraquidiano (LCR) do espaço subaracnóideo para o sangue.

Quando esses seios cerebrais são ocluídos, o transporte do LCR é bloqueado, acarretando uma situação de hipertensão intracraniana. Também pode ocorrer a oclusão de uma

veia cortical, ocasionando o impedimento da drenagem do sangue venoso do tecido cerebral. A gravidade dessas oclusões depende diretamente da extensão do trombo e se o local ocluído possui circulação colateral. No quadro em que a livre circulação é realmente comprometida, há um aumento pressão capilar e, conseqüentemente, pode ocorrer hemorragia¹.

Quadro Clínico

A TVC apresenta uma ampla variedade de sintomas, e até mesmo pode não causar sintomas clínicos significativos devido a numerosa rede de drenagem venosa presente no cérebro⁹. Dentre os sintomas mais comuns estão a cefaleia, crises epiléticas, distúrbios na visão, tontura, diminuição ou perda da consciência e papiledema. Por constituírem um quadro de sintomas não específicos, é possível que ocorra atraso no diagnóstico da TVC e, conseqüentemente, no tratamento^{4,9,11}.

A cefaleia representa o sintoma mais frequente e está presente em cerca de 90% dos quadros de TVC, geralmente ligada a hipertensão intracranial^{4,9}. Entre os indicativos que caracterizam a cefaleia proveniente de TVC então o início recente ou súbito, dor localizada ou difusa e com piora progressiva, sendo comumente associada a hipertensão intracranial⁴. É recorrente a associação de quatro síndromes à TVC, sendo elas a síndrome de hipertensão intracraniana isolada (associada a cefaleia, náuseas e papiledema), síndrome focal (relacionada a crises epiléticas), síndrome de encefalopatia difusa (na qual ocorrem variações da consciência e déficits neurológicos) e síndrome do seio cavernoso (causando perturbações visuais)⁴.

Ademais, na ocorrência de lesões bem localizadas, como isquemia pela oclusão de uma veia ou seio dural, pode não haver o aumento da pressão intracraniana e os sintomas neurológicos serem focais de acordo com a área de tecido cerebral afetada. Isso contribui para o amplo espectro de sinais da TVC, exigindo criteriosa avaliação neurológica para o diagnóstico correto^{4,9}.

Diagnóstico

Além da sintomatologia clínica, é essencial o uso da imagenologia para a confirmação de TVC. Nessa situação podem ser utilizadas a RM do crânio associada a Angio-RM venosa do crânio, ou a TC do crânio também associada a Angio-TC venosa do crânio, ou ainda a angiografia cerebral^{1,10}.

A RM do crânio associada a Angio-RM venosa do crânio é o método mais vastamente empregado e também considerado o preferível nos casos de TVC¹⁴. Para a conclusão do diagnóstico é necessária a visualização do trombo no interior da veia acometida acompanhada da ausência do fluxo sanguíneo local. Os métodos mais comumente utilizados são o *time-of-flight* (TOF) e o gadolínio¹⁴. A TC do crânio associada a Angio-TC venosa do crânio é apontada como uma boa e mais barata alternativa à RM, apesar de ser menos precisa na visualização de lesões no parênquima cerebral. É necessário o uso de contraste na AngioTC venosa do crânio, caso contrário a técnica costuma ser insuficiente para a confirmação do diagnóstico¹. A angiografia cerebral é o método mais preciso, porém se trata de um exame invasivo, menos disponível, de alto custo, também com necessidade de contraste, e devido a estes fatores é necessário para o diagnóstico apenas em alguns casos selecionados.

Diagnóstico Diferencial

A TVC deve ser considerada um diagnóstico diferencial em casos em que ocorrem sintomas neurológicos de início súbito e recente, principalmente aqueles que apresentam associadamente cefaleia e as principais síndromes relatadas (hipertensão intracraniana, síndrome focal, encefalopatia difusa e síndrome do seio cavernoso)^{11,12}. Cabe destaque àqueles pacientes que apresentaram eventos trombóticos recentes ou em risco para os mesmos, como mulheres em uso de anticoncepcional oral, gestantes, puérperas e portadores de trombofilias genéticas¹³.

Em casos em que ocorre suspeita de meningites, hemorragia subaracnóideia, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, glaucoma agudo de ângulo fechado, hipertensão intracraniana idiopática, dissecação espontânea das artérias carótidas e vertebrais (DEACV), arterite temporal, síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES), síndrome da vasoconstrição cerebral reversível (SVCR), deve-se considerar a possibilidade de TVC como diagnóstico diferencial¹². Como a TVC apresenta sintomas variados de acordo com o local que acomete, possui similaridades com tais quadros¹². Algumas diferenças estão elencadas na tabela a seguir:

Tabela 2. Diagnóstico diferencial e características distintas com a TVC

Doenças	Características Distintas
Meningites	A tríade clássica de cefaleia, febre e rigidez cervical está presente em 44% dos pacientes com meningite. Sintomas como a rigidez cervical sugerem meningite, enquanto déficits neurológicos focais e papiledema devem aumentar a suspeita de TVC.
Hemorragia subaracnóidea (HSA)	Cefaleia, náuseas/ vômitos, déficits neurológicos e crises epiléticas podem ser manifestações de TVC e HSA. A HSA comumente se apresenta de forma abrupta, com a cefaleia atingindo intensidade máximas em minutos após sua instalação, ao contrário das cefaleias associadas a TVC que se desenvolvem ao longo de dias. HSA também tende a ocorrer em população de pacientes mais idosos, com média de 57 anos.
Glaucoma agudo de ângulo fechado	Cefaleia, náusea/ vômitos e sintomas visuais são comuns no glaucoma agudo de ângulo fechado e na TVC. Início súbito (de minutos a horas, ao contrário de dias), alterações na conjuntiva, visão borrada e resposta pupilar reduzida aumentam a probabilidade de glaucoma agudo de ângulo fechado.
Dissecção espontânea das artérias carótidas e vertebrais (DEACV)	A dissecção pode se apresentar como cefaleia acompanhada de dor cervical e déficits neurológicos focais. Assim como a TVC, a DEACV também pode se manifestar como uma cefaleia isolada. Histórico de trauma, manipulação do pescoço e súbita aceleração-desaceleração deve aumentar suspeitas de dissecção vertebral ou da carótida. Síndrome de Horner, zumbido pulsátil e sintomas de circulação posterior cerebral como ataxia também devem aumentar suspeitas de DEACV.
Arterite temporal	Cefaleia e sintomas visuais podem ser os sintomas de arterite temporal e TVC, mas fatores adicionais como claudicação da mandíbula e febre ajudam a diferenciar do quadro de TVC. Ademais, arterite temporal tipicamente afeta pacientes mais velhos (mais de 50 anos) comparada a TVC (menos de 50 anos). Presença de artéria temporal endurecida e palpável chamam atenção para o diagnóstico de Arterite temporal.

Hipertensão intracraniana idiopática (HII)	Cefaleia, paralisia de nervos cranianos e papiledema podem se apresentar como sintomas de TVC e de HII. Déficits neurológicos associados com HII são comumente paralisia do nervo abducente e defeitos no campo visual em túnel. Outros déficits neurológicos em pacientes com suspeita de HII devem aumentar a suspeita de TVC como diagnóstico. A RM de crânio e Angio-RM de crânio em pacientes com HII é mais provável apresentar sinais de pressão intracraniana aumentada na imagenologia, como achatamento do globo ocular, sela túrcica vazia ou tortuosidade do nervo óptico, comparado aos casos de TVC. Alguns estudos sugeriram que qualquer paciente com HII deve ter acompanhamento ambulatorial para determinar a necessidade de futuras avaliações de hipercoagulação.
Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia	Cefaleia, náusea/ vômitos e queixas visuais em pacientes gestantes e puérperas sugerem pré-eclâmpsia ou TVC. Pré-eclâmpsia/ eclâmpsia ou Síndrome HELLP devem ser considerados na presença de hipertensão ou sinais laboratoriais de dano à órgãos, como proteinúria ou anormalidades nos indicadores de função hepática. A presença de déficits neurológicos focais deve aumentar a suspeita de TVC.
Síndrome da vasoconstrição cerebral reversível (SVCR)	Os fatores de risco para SVCR incluem o período do puerpério, hipertensão arterial descontrolada e medicações como os triptanos. A SVCR é uma angiopatia caracterizada pela resistência vascular anormal que leva à vasoconstrição e algumas vezes a crises epiléticas e isquemias cerebrais. “Cefaleia em trovoada” recorrente é uma característica de SVCR, incomum na TVC. Achados de imagem típicos incluem duas ou mais áreas de estreitamento arterial na Angio-RM arterial do crânio.
Síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES)	PRES é associada com imunossupressão, doença renal em estágio final e hipertensão arterial descontrolada. A PRES resulta de disfunção endovascular e fluxo sanguíneo elevado além das áreas autorreguladoras do cérebro, resultando em edema vasogênico. Redução do nível de consciência associada a cefaleia é mais comum na PRES. Déficits neurológicos focais podem ocorrer, porém são mais raros na PRES em comparação à TVC. Achados típicos de RM em casos de PRES são lesões simétricas bilaterais parciais occipitais.

Fonte: Traduzido por autoria própria¹².

Tratamento

O tratamento geralmente consiste em medicações anticoagulantes, mas em casos complicados podem ser necessários tratamentos cirúrgicos.

A terapia medicamentosa é substanciada na administração de antitrombóticos para a prevenção do aumento do trombo e de complicações como a embolia pulmonar e para evitar a recidiva da TVC. Também são utilizados medicamentos voltados para o controle de outros sintomas apresentados pelos pacientes, especialmente a cefaleia^{1,4,10}. A droga de escolha durante a internação hospitalar é a heparina, recomendada pelas diretrizes internacionais, inclusive em casos em que também há presença de hemorragia junto à TVC, visto que seu uso ainda é considerado favorável e seguro na relação de risco-benefício^{1,4}. Após a fase aguda, pode ser usada a terapia anticoagulante com uso de Varfarina. Alguns estudos recentes menores apontam a Dabigatrana como uma opção à Varfarina em alguns casos não graves de TVC.

Em casos no qual ocorrem grandes infartos hemorrágicos e os pacientes desenvolvem sinais de herniação iminente, a Craniectomia Descompressiva (CD) é relatada como o melhor tratamento¹. Na cirurgia remove-se temporariamente parte da calota óssea do crânio onde se encontra a lesão cerebral para o alívio da pressão intracraniana e do edema. Vale ressaltar que esses casos representam a minoria, e ainda não foram realizados testes randomizados a respeito, apesar de já existirem estudos apontando bons resultados na utilização da técnica, como Stefini *et al* em 1999^{1,14}.

Em alguns casos de hipertensão intracraniana pode ser necessário também o implante de cateter cerebral para monitorização da pressão intracraniana (PIC).

Além disso, é de suma importância a definição etiológica da TVC do paciente para definição do tempo de anticoagulação (mínimo de 6 meses) e para evitar recorrência de futuros eventos trombóticos.

Referências

- 1- Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13 Suppl 1:S238-44.
- 2- Zuurbier SM, Coutinho JM. Cerebral Venous Thrombosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906:183-193.
- 3- Konakondla S, Schirmer CM, Li F, Geng X, Ding Y. New Developments in the Pathophysiology, Workup, and Diagnosis of Dural Venous Sinus Thrombosis (DVST) and a Systematic Review of Endovascular Treatments. *Aging Dis.* 2017 Apr 1;8(2):136-148.
- 4- Fernandes, AMC. Trombose Venosa Cerebral [master's thesis]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2019 Apr. 48p.
- 5- Alimohammadi A, Kim DJ, Field TS. Updates in Cerebral Venous Thrombosis. *Curr Cardiol Rep.* 2022 Jan;24(1):43-50.
- 6- Tadi P, Behgam B, Baruffi S. Cerebral Venous Thrombosis. 2022 Jun 17. In: StatPearls [Internet]. [Citado 17 set 2023] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459315/>.
- 7- Gagliardi RJ, Takayanagui OM, organizators. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019. p.1184.
- 8- Martin PJ, Enevoldson TP. Cerebral Venous Trombosis. *Postgrad Med F.* 1996; 72: 72-76.
- 9- Weimar C, Masuhr F, Hajjar K. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012 Dec;10(12):1545-53.
- 10- Araujo AG, Zedes GD, Rodrigues GMM, Monteiro EMO. Trombose venosa cerebral: causas, sintomas, tratamentos e a atuação da fisioterapia. *Revista Liberum accessum.* 2020 Ago; 4(1):38- 45.
- 11- Rabello FAPCJ, Jurno ME, Bellard TMR, Tollendal AB, Giovanni AM Filho, Avelar CEP, et al. Trombose venosa cerebral: Estudo de sete casos. *Rev Med Minas Gerais.* 2018;28 (Supl 5): e-S280526.
- 12- Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, Long B. Cerebral venous thrombosis: Diagnosis and management in the emergency department setting. *Am J Emerg Med.* 2021 Sep; 47:24-29.
- 13- Sasidharan PK. Cerebral vein thrombosis misdiagnosed and mismanaged. *Thrombosis.* 2012; 2012:210676.
- 14- Stefini R, Latronico N, Cornali C, Rasulo F, Bollati A. Emergent decompressive craniectomy in patients with fixed dilated pupils due to cerebral venous and dural sinus thrombosis: report of three cases. *Neurosurgery.* 1999; 45:626-9.

CEFALEÍAS

Ana Carolina de Oliveira, Ana Helisa Cardoso Machado e Maycon Melo Lopes

Resumo

A cefaleia, ou “dor de cabeça” como é comumente denominada, é um sintoma que frequentemente as pessoas experimentam. Se, por um lado, este sintoma pode ser apenas a manifestação de uma condição clínica benigna, por um outro lado, pode também ser um sinal de alarme para diagnósticos de doenças mais graves. A queixa de cefaleia representa 4,5% dos atendimentos em unidades de emergência, sendo o quarto motivo mais frequente de procura por atendimento médico. De acordo com a Classificação Internacional das Cefaleias (2018), as cefaleias são classificadas em dois grandes grupos: primárias e secundárias. Cefaleias primárias são condições clínicas cujos episódios recorrentes de cefaleia são a própria doença. Cefaleias secundárias são condições clínicas, neurológicas ou sistêmicas, cujas cefaleias são sintomas de uma doença subjacente. Episódios de cefaleia podem ocorrer devido estímulos ou gatilhos de fatores dietéticos (como o consumo excessivo de cafeína), hormonais (como a menstruação) e outras mudanças nos hábitos diários e ambiente em que o paciente convive. É importante que o médico questione o contato do paciente com os possíveis gatilhos e oriente mudanças no estilo de vida para evitá-los. Uma anamnese bem feita é essencial para avaliação de cefaleia. É importante que seja questionado detalhes da dor como intensidade, localização, sintomas associados, entre outros. Um exame físico minucioso, geral e neurológico também é de suma importância para diagnóstico e terapêutica corretos, diante dos diversos tipos de cefaleia que existem.

Introdução

A cefaleia, ou “dor de cabeça” como é comumente denominada, é um sintoma que frequentemente as pessoas já experimentaram. Se, por um lado, este sintoma pode ser apenas a manifestação de uma condição clínica benigna, por um outro lado, a cefaleia pode ser um sinal de alarme para diagnósticos de doenças mais graves.

Diante disso, torna-se de extrema importância guiar uma conduta clínica correta a fim de identificar as características da dor e suas manifestações associadas para então alcançar o diagnóstico adequado daquilo que pode ser uma condição grave. A questão clínica inicial,

diante de um paciente com cefaleia, é determinar se ela é primária ou secundária – essa determinação necessita, predominantemente, dos dados fornecidos pela anamnese e, complementada, pelo exame físico e às vezes também exames complementares.

Epidemiologia

A cefaleia é um dos sintomas mais frequentes em consultórios médicos. A sua prevalência ao longo da vida é elevada de maneira que afeta mais as mulheres em uma porcentagem em torno de 99% e os homens em 94% ¹.

Além disso, a queixa de cefaleia representa 4,5% dos atendimentos em unidades de emergência, sendo o quarto motivo mais frequente de procura por atendimento médico.

No que se refere ao acompanhamento ambulatorial, a cefaleia representa a terceira queixa mais frequente nos ambulatórios de clínica médica, sendo suplantada apenas pelas infecções de vias aéreas e dispepsia; e nos ambulatórios de neurologia é o motivo mais frequente de consulta.

Diante destes dados, justifica-se a necessidade da identificação e manejo adequado desta condição no pronto socorro.

As mulheres são mais frequentemente afetadas que os homens, e a prevalência global da cefaleia do tipo tensional é de 40% e de migrânea de 10%.

Etiologia

As cefaleias apresentam mecanismos etiológicos complexos, envolvendo diferentes componentes. Dentre eles, acredita-se haver um distúrbio neuroquímico relacionado a heranças genéticas, alterações na neuromodulação em que há diminuição da serotonina e de seu catabolismo, instabilidade do metabolismo energético cerebral, sensibilidade do cérebro a exposição de substâncias excitatórias como o glutamato e aspartato, reação inflamatória neurogênica e alterações do fluxo sanguíneo cerebral.

Fisiopatologia

De acordo com a Classificação Internacional das Cefaleias (2018), as cefaleias são classificadas em dois grandes grupos:

Cefaleias Primárias: são condições clínicas cujos episódios recorrentes de cefaleia são a própria doença. Dentre elas, estão a Migrânea, a Cefaleia do tipo tensional e a Cefaleia em Salvas.

Cefaleias Secundárias: são condições clínicas, neurológicas ou sistêmicas, cujas cefaleias são sintomas de uma doença subjacente.

Cefaleias primárias

Migrânea

Caracterizada por crises recorrentes de cefaleia constituídas por até quatro fases, de maneira que nem sempre todas estão presentes.

1. Sintomas premonitórios: precedem a cefaleia por horas ou até dias, na qual o paciente pode apresentar irritabilidade, lentificação do raciocínio e dificuldade de memorização, desânimo e avidez por alimentos específicos.
2. Aura: sintomas neurológicos com desenvolvimento gradual com duração de variável entre 5 a 60 minutos sendo compostos por distúrbio visual com a presença de pontos fosfenos; perda ou distorção dos hemisférios visuais e pode se associar a parestesia unilateral ou disfasia.
3. Cefaleia: é de forte intensidade, latejante/ pulsátil levando à piora com as atividades ao longo do dia, sendo a duração da dor em torno de 4 a 72 horas. A dor é unilateral em dois terços das crises, geralmente mudando de lado de uma crise para outra. Sintomas associados: náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia.
4. Fase de recuperação: período de exaustão em que alguns pacientes precisam de repouso para seu completo restabelecimento.

Complicações

Tabela 1: Complicações possíveis

Estado Migranoso	Infarto Migranoso	Migrânea Crônica
Cefaleia intensa por > 72 horas de duração com intervalos inferiores a 12 horas. Associação com náuseas e vômitos por horas seguidas. RISCO: <u>DESIDRATAÇÃO.</u>	Ataque idêntico aos outros episódios, mas com sintomas de aura persistindo por > 60 minutos, podendo causar área de infarto cerebral. Pode ser demonstrado em exame de imagem.	Frequência das crises por > 15 dias por mês por mais de 3 meses. Fatores de risco: fator emocional, estresse, doenças psiquiátricas e abuso de analgésicos.

Fonte: Autoria própria.

Cefaleia do tipo tensional

É a mais frequente das cefaleias primárias, com pico de prevalência na quarta década de vida.

A crise pode ser de intensidade fraca ou moderada, com sensação de aperto ou pressão, sendo geralmente bilateral, acometendo principalmente as regiões frontais, occipitais ou ser holocraniana.

A dor surge principalmente no final da tarde e relaciona-se com estresse físico como cansaço, atividade física extenuante sob calor e sol, podendo melhorar com exercícios físicos regulares.

Pode ocorrer hiperestesia e hipertonia da musculatura pericraniana, sendo percebida à palpação.

Cefaleia em salvas

É uma cefaleia do tipo trigêmeno-autônômica. Geralmente se inicia após os 20 anos, mas é mais frequente entre a 3ª e 5ª décadas de vida.

A doença evolui em surtos de um a três meses de duração, as denominadas salvas, quando o paciente experimenta de uma até oito crises por dia e frequentemente o paciente é despertado à noite pela crise.

As crises têm duração limitada, de 15 a 180 minutos com o quadro clínico típico com dor excruciante unilateral principalmente em região periocular e alterações autonômicas associadas como hiperemia conjuntival, lacrimejamento, rubor facial, miose, ptose ipsilateral associados à sensação de inquietude e agitação.

Após as salvas pode haver períodos de meses ou anos sem crises.

Cefaleias secundárias

As cefaleias secundárias apresentam um escopo de características clínicas bem diversificado uma vez que dependem de diferentes causas subjacentes.

A fim de identificar uma cefaleia secundária, deve-se primeiramente estabelecer certos critérios, tais como:

1. Se a condição clínica em questão é capaz de causar cefaleia;
2. Se o desenvolvimento da cefaleia obedece a uma relação temporal com a causa clínica subjacente.

Sinais de alerta para cefaleia secundária (“mnemônico SNOOP”)

QUADRO 1 – SINAIS DE ALERTA PARA CEFALIA SECUNDÁRIA (“MNEMÔNICO SNOOP”)	
S (Systemic)	Sinais sistêmicos como toxemia, rigidez de nuca, rash cutâneo, portadores de neoplasia ou HIV, usuários de imunossuppressores.
N (Neurologic)	Presença de déficits neurológicos focais, edema de papila, convulsão
O (Older)	Cefaleia que iniciou após os 50 anos
O (Onset)	Cefaleia de início súbito ou primeira cefaleia
P (Pattern)	Mudança de padrão da cefaleia prévia ou cefaleia progressiva (intensidade, frequência ou duração) ou cefaleia refratária

Fonte: José GS *et al.* Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil. 2018. Academia Brasileira de Neurologia – Departamento Científico de Cefaleia Sociedade Brasileira de Cefaleia.

Quadro clínico

A questão clínica inicial, diante de um paciente com cefaleia, é determinar se ela é primária ou secundária. Essa determinação necessita, predominantemente, dos dados fornecidos pela anamnese e, complementada, pelo exame físico e as vezes por exames complementares também.

Episódios de cefaleia podem ocorrer devido estímulos ou gatilhos de fatores dietéticos (como o consumo excessivo de cafeína), hormonais (como a menstruação) e outras mudanças nos hábitos diários e ambiente em que o paciente convive. É importante que o médico questione o contato do paciente com os possíveis gatilhos e oriente mudanças no estilo de vida para evitá-los.

Dieta	Estresse
Álcool	Períodos de descida
Chocolate	Tempos de atividade intensa
Queijos envelhecidos	Perda ou mudança (morte, separação, divórcio, mudança de emprego)
Glutamato monossódico	Mudança
Aspartame	Crise
Cafeína	
Nozes	Mudanças de ambiente ou hábitos
Nitritos, nitratos	Tempo
Hormônios	Viagens (cruzamento de fusos horários)
Menstruação	Temporadas
Ovulação	Altitude
Reposição hormonal (progesterona)	Agendar alterações
Estímulos sensoriais	Padrões de sono
Luz forte	Dieta
Luzes piscando	Pulando refeições
Odores	Atividade física irregular
Sons, barulho	

Fonte: Assessment of acute headache in adults – what the general physician needs to know¹

Diagnóstico

Anamnese

Uma anamnese bem feita é essencial para avaliação dos quadros de cefaleia. É importante que seja questionado detalhes da dor como intensidade, localização, sintomas associados e outros.

É fundamental que sejam avaliadas as seguintes questões:

1. Há quanto tempo se iniciaram os episódios de dor?
2. Qual a sua localização?

3. Qual é o tipo da dor?
4. Intensidade da dor?
5. A dor se instalou de forma súbita ou gradual?
6. Os episódios evoluíram com piora ou se mantiveram estáveis?
7. Há algum fator que desencadeia a dor?
8. A dor é precedida por sintomas neurológicos? Quais? Quando iniciaram?
9. A dor tem outros sintomas associados?
10. Qual a duração de uma crise?
11. Qual a frequência dos episódios?
12. Ocorrem diferentes tipos de dor durante as crises?
13. Há sinais de um quadro clínico infeccioso ou sistêmico associado à dor atual?
14. Há algum fator de melhora para a dor?
15. Usa medicamentos com frequência para alívio da dor? Quais? Qual a frequência do uso?

Na história pessoal e familiar, deve-se questionar:

1. Há a presença de alguma condição ou doença que possa favorecer uma causa secundária para a cefaleia? Ex: neoplasias, imunossupressão, TCE recente, HIV, hipertensão arterial, uso de anticoagulantes, abuso de substâncias, entre outros.
2. Na família existem casos de cefaleia crônica, de aneurismas?

Exame físico

Um exame físico minucioso, geral e neurológico, também é de suma importância para diagnóstico e terapêutica corretos, diante dos diversos tipos de cefaleia que existem.

Deve ser realizada a ausculta cardíaca, aferida a frequência cardíaca, a pressão arterial, avaliada a presença de alterações de pele como exantema e petéquias, sinais de infecção e outras alterações evidentes.

Em relação ao exame neurológico, deve-se atentar à presença de sinais de irritação meníngea, alterações no nível de consciência, alterações nos exames dos nervos cranianos, fundoscopia anormal, sinais neurológicos focais e alterações no crânio.

Exames de imagem

Quando indicar exames de imagem?

- Primeira ou pior cefaleia da vida
- Alteração no padrão da cefaleia
- Exame neurológico anormal
- Sintomas neurológicos que não preenchem critérios para aura típica
- Cefaleia progressiva ou diária de início súbito
- Evidência de lesão cerebral focal ao eletroencefalograma (EEG)
- Hemicrania persistente, sempre do mesmo lado e com sintomas neurológicos contralaterais
- Ausência de resposta às terapias de rotina

Tomografia computadorizada (TC) de crânio

A TC um dos exames de imagem mais disponíveis pelo país. A TC de crânio possui boa capacidade para identificar sangramentos intracranianos, mas, possui menor capacidade para identificar lesões expansivas, sendo indicado nestes casos a ressonância magnética (RM) de crânio. Apesar de ser inferior se comparada à RM nestes casos, a TC costuma ser solicitada mais rotineiramente e possui o acesso mais rápido e fácil, estando disponível em muitos pronto-atendimentos.

A sensibilidade da TC para detectar uma hemorragia subaracnóidea é de 98-100% nas primeiras 12 horas após a hemorragia, 93% em 24 horas e de 86% após 24 horas de ocorrência a hemorragia. Por causa da sua praticidade e rapidez, a TC é o exame mais solicitado em atendimentos de urgência que requerem uma decisão rápida sobre o caso, uma vez que o acesso à RM costuma ser demorado.

Nos casos de suspeita de trombose de seios venosos intracerebrais, ou nos casos de hemorragia subaracnóidea para identificação do aneurisma roto ou outras alterações vasculares, deve-se solicitar uma angiotomografia cerebral venosa e/ou arterial para avaliação.

Ressonância magnética (RM) de crânio

A RM é muito mais completa em fornecer informações que a TC, porém é um exame mais caro e demorado de se fazer. Ela pode ser um exame mais esclarecedor em casos de lesões

expansivas causando hipertensão intracraniana, apoplexia pituitária, hipotensão intracraniana, lesões desmielinizantes ou lesões que acometem nervos cranianos.

Nos casos de suspeita de trombose de seios venosos intracerebrais, ou nos casos de hemorragia subaracnóidea para identificação do aneurisma roto ou outras alterações vasculares, deve-se solicitar uma angiotomografia cerebral venosa e/ou arterial para avaliação.

Exame do líquido ou líquido cefalorraquidiano (LCR)

A punção lombar com análise do líquido costuma ser indicada em casos mais seletos, onde já foi realizado o exame de imagem e descartado a presença de lesões intracranianas que poderiam trazer complicações na realização deste procedimento. Ela é indicada em casos suspeitos de infecção do Sistema Nervoso Central (SNC) e meninges (ex: meningite), hipertensão intracraniana benigna ou outras alterações pressóricas e presença de hemorragia subaracnóidea (paciente com clínica típica, que não confirmada pelo exame de imagem).

Outros exames

Outros exames podem ser solicitados em situações específicas, como exames séricos de provas de atividade inflamatória (ex.: Velocidade de Hemossedimentação) nos casos de suspeita de Arterite Temporal, provas de coagulação para os suspeitos de diátese hemorrágica, sorologia anti-HIV, entre outros.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial para a cefaleia consiste em distinguir a sua etiologia, considerando a possibilidade de cefaleia secundária a outros distúrbios sistêmicos.

Tabela 3: Causas de cefaleia secundária

Principais causas de cefaleia secundária	
Causa	Exemplos
Distúrbios extracranianos	<p>Dissecção da artéria carótida ou vertebral (que também pode causar dor cervical)</p> <p>Distúrbios dentários (infecção, disfunção da articulação temporomandibular)</p> <p>Glaucoma</p> <p>Sinusite</p>
Distúrbios Intracranianos	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores cerebrais e lesões expansivas <ul style="list-style-type: none"> • Malformação de Chiari • Extravasamento de LCR com cefaleia de baixa pressão • Hemorragia (intracerebral, subdural e/ou subaracnóidea) <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão intracraniana idiopática • Infecções (p. ex., abscesso, encefalite, meningite, empiema subdural) • Meningites não infecciosas (p. ex., carcinomatosas, por substâncias químicas) <ul style="list-style-type: none"> • Hidrocefalia obstrutiva • Distúrbios vasculares (p. ex., AVC isquêmico, AVC hemorrágico, malformações vasculares, vasculite, trombose dos seios venosos)
Doenças sistêmicas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão arterial aguda grave <ul style="list-style-type: none"> • Bacteremia • Febre • Arterite de células gigantes <ul style="list-style-type: none"> • Hipercapnia • Hipóxia (incluindo doença de grandes altitudes, mal da montanha) <ul style="list-style-type: none"> • Infecções virais • Viremia
Fármacos e toxinas	<ul style="list-style-type: none"> • Uso excessivo de analgésicos <ul style="list-style-type: none"> • Supressão de cafeína • Monóxido de carbono • Hormônios (p. ex., estrógenos) <ul style="list-style-type: none"> • Nitratos • Inibidores da bomba de prótons

Fonte: Headaches in over 12s: diagnosis and management²

Tratamento

Manejo da cefaleia nas unidades de emergência

1. Quadros de cefaleia aguda recorrente

A- Cefaleia tipo tensional

Medidas gerais

O médico deve orientar o paciente quanto a baixa gravidade do quadro, sem necessidade de investigação terciária. Deve-se recomendar medidas como sono regular, evitar bebidas alcoólicas, controle de estresse (técnicas de relaxamento, atividade física leve), atividades de lazer para evitar novos episódios. Orientar consulta na Unidade Básica de Saúde (UBS) para seguimento ambulatorial do quadro na alta.

Medidas farmacológicas

Podem ser prescritos analgésicos simples (como Paracetamol ou Dipirona) e/ou anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE's) (como o Ibuprofeno). Associações com cafeína aumentam ainda mais a eficácia analgésica.

A maioria das crises é resolvida com uma dose de analgésico comum, sendo a escolha feita de acordo com a experiência anterior do paciente e a tolerância à droga.

B- Enxaqueca ou migrânea

Medidas gerais

Manter o paciente em repouso, idealmente sob penumbra, em ambiente tranquilo e silencioso (leitos de observação) até tratamento farmacológico e melhora do quadro.

Medidas farmacológicas

Nos casos em que paciente chega à urgência com dor há menos de 72 horas, podem ser prescritas medicações intravenosas como dipirona e cetoprofeno. Outras opções incluem os

triptanos (ex.: Sumatriptano subcutâneo ou spray nasal), se disponíveis. Casos refratários, recomenda-se o uso de antipsicóticos como a Clorpromazina via intramuscular.

O uso de opioides (ex.: Tramadol, Morfina) não deve ser prescrito de rotina para pacientes com cefaleia primária devido sua eficácia limitada perto de outras opções, poder piorar alguns sintomas coexistentes como náuseas e vômitos, além do seu risco de causar tolerância, dependência e adição. Seu uso deve ser restrito a condições especiais!

Pode-se administrar antieméticos EV em caso de náusea ou vômitos. Se sinais de desidratação presentes, realizar reposição volêmica com soro fisiológico (Cloreto de sódio a 0,9%) EV.

Se houver melhora da dor, liberar o paciente e encaminhar para acompanhamento ambulatorial na UBS. Se houver piora ou não melhora da dor após 2 horas, encaminhar paciente para avaliação do neurologista.

Nos casos em que paciente chega à urgência com dor há mais de 72 horas (estado migranoso) é recomendado jejum e acesso venoso para reposição de fluidos se necessário. O tratamento da crise procede como citado anteriormente e deve-se solicitar a avaliação do neurologista. Se houver melhora clínica, o paciente recebe alta com encaminhamento para acompanhamento ambulatorial na neurologia.

C- Cefaleia em salvas

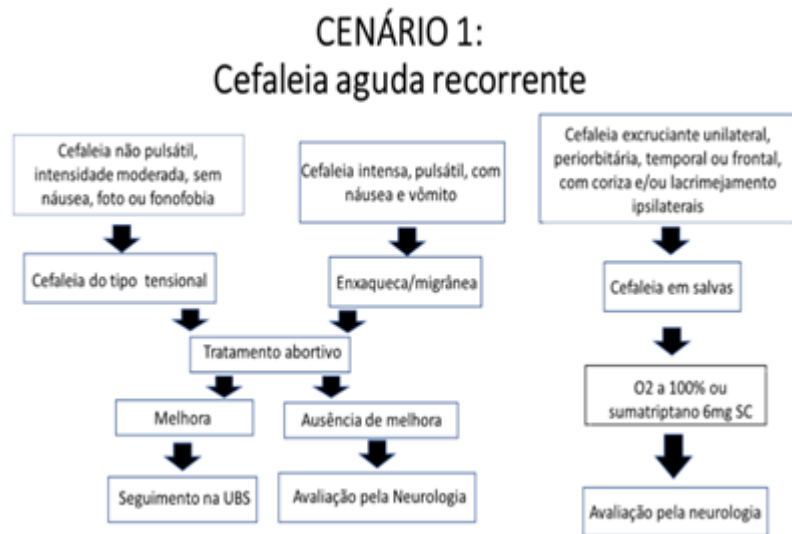
Medidas gerais

Orientar o paciente a evitar fatores desencadeantes (bebidas alcoólicas e substâncias voláteis), até o final do período de crises.

Medidas farmacológicas

Administrar oxigênio sob máscara facial, a 12 L/min, a 100%, ou Sumatriptano por via subcutânea, se disponível. Analgésicos comuns e opioides são ineficazes e não devem ser utilizados. O médico da urgência deve encaminhar o paciente para avaliação pelo neurologista.

Fluxograma: Abordagem do paciente com cefaleia aguda recorrente (cefaleia tensional, migrânea e cefaleia em salvas)



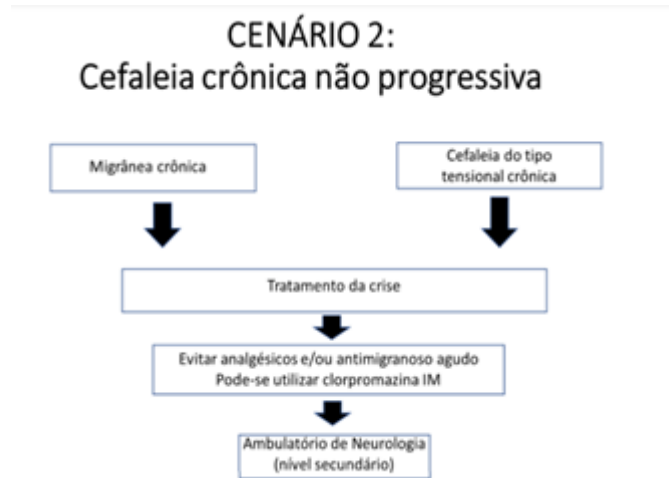
Fonte: Adaptado de José GS et al. Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil. 2018. Academia Brasileira de Neurologia – Departamento Científico de Cefaleia Sociedade Brasileira de Cefaleia¹.

Quadros de cefaleia crônica não progressiva

A- Migrânea crônica e cefaleia tipo tensional crônica

Nos casos de cefaleia do tipo tensional crônica e migrânea crônica pode-se usar Clorpromazina em nível de crise e encaminhar o paciente ao neurologista em nível secundário. Deve-se orientar o paciente sobre medidas a serem tomadas: sono regular, evitar bebidas alcoólicas, controle de estresse e lazer. Para estes pacientes, os analgésicos devem ser abolidos, seu uso diário piora o quadro das cefaleias crônicas. A UBS poderá colaborar no tratamento, além de continuar fazendo seguimento de comorbidades.

Fluxograma: Abordagem do paciente com cefaleia crônica não progressiva



Fonte: José et al. Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil. 2018. Academia Brasileira de Neurologia – Departamento Científico de Cefaleia Sociedade Brasileira de Cefaleia¹.

Cefaleia crônica progressiva

O padrão de cefaleia crônica progressiva é o mais raro, porém de reconhecimento fundamental pelo médico do setor de urgência, já que, em muitos casos, esse tipo de cefaleia é um sintoma de um transtorno subjacente potencialmente grave (cefaleia secundária), devendo, portanto, sempre ser investigado.

Orientar o paciente quanto a sinais de alarme, como: crises epiléticas, vômitos, rebaixamento do nível de consciência, diplopia, estrabismo ou perda de força. Direcionar o seu atendimento ao especialista (neurologista) para investigar possíveis causas da cefaleia.

Fluxograma: Abordagem do paciente com cefaleia crônica progressiva



Fonte: José et al. Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil. 2018. Academia Brasileira de Neurologia – Departamento Científico de Cefaleia Sociedade Brasileira de Cefaleia¹.

Cefaleia aguda emergente (dor nova ou francamente diferente das anteriores)

Neste contexto, duas situações são importantes a serem consideradas: o paciente com queixa de cefaleia aguda associada à febre e o paciente com cefaleia, mas sem febre.

A- Cefaleia aguda emergente associada a febre

Na suspeita de infecção sistêmica associada à cefaleia (síndrome gripal, dengue, sinusite, infecções do SNC como meningite e outros), o médico da urgência deve prescrever o tratamento sintomático e/ou antibiótico de acordo com o provável diagnóstico. Caso haja piora do quadro ou surjam sinais de alarme, o paciente deve ser encaminhado para avaliação especializada pelo neurologista e ser acomodado em leito de observação, com prescrição de antitérmicos.

Figura 2: Diagnóstico diferencial de cefaleia com febre.

Infecção intracraniana
Meningite
Bacteriana
Fúngica
Viral
Infoscítico
Encefalite
Abscesso cerebral
Empiema subdural
Infecção sistêmica
Infecção bacteriana
Infecção viral
HIV/AIDS
Outra infecção sistêmica
Outras causas
Enxaqueca hemiplégica familiar
Apooplexia pituitária
Rinosinusite
Hemorragia subaracnóide
Malignidade do sistema nervoso central

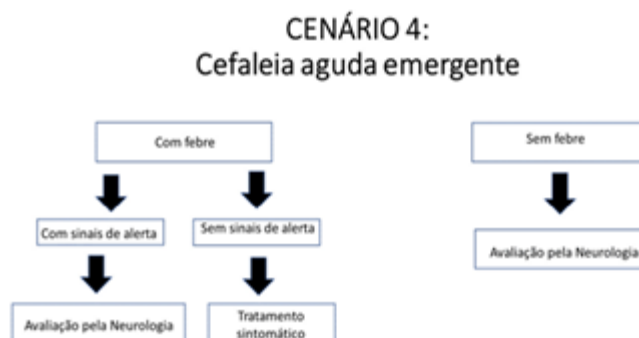
HIV/AIDS: vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida.

Fonte: Assessment of acute headache in adults – what the general physician needs to know³

B-Cefaleia aguda emergente sem febre associada

Nos quadros de cefaleia de instalação súbita, (intensidade máxima da dor em < 1 minuto), sem história de febre, e/ou associada a outros sinais de alerta, o médico do setor de urgência deverá encaminhar o paciente imediatamente ao hospital terciário. No setor de urgência, deve-se iniciar medidas de suporte: manter jejum, acomodar em leito de observação, proteger vias aéreas, prover oxigênio, se necessário, e disponibilizar acesso venoso periférico. Após fornecer medidas de suporte, acionar avaliação da equipe de neurologia.

Fluxograma: Abordagem do paciente com cefaleia aguda emergente



Fonte: José GS et al. Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil. 2018. Academia Brasileira de Neurologia – Departamento Científico de Cefaleia Sociedade Brasileira de Cefaleia¹.

Tratamento profilático das cefaleias primárias

Quando indicar:

- Crises frequentes (≥ 3 a 4 crises/mês);
- Crises esporádicas, mas intensas e limitantes;
- Quando crises afetam a qualidade de vida (falta ao trabalho, prejuízo nas relações sociais);
- Presença de sintomas significativos associados (ex: aura hemiplégica);
- Uso excessivo de analgésicos.

Por quanto tempo:

É indicado uso da profilaxia durante 6 meses a 1 ano. Neste período, deve-se procurar identificar e tratar, excluir fatores geradores de crises e pode ser tentada suspensão da medicação após e avaliar se paciente necessitará continuar usando ou não.

Quais as opções:

- Para Migrânea crônica: Betabloqueadores (Propranolol, Metoprolol, Timolol, Atenolol, Nadolol), Fármacos anticrise (Divalproato de sódio, Topiramato, Gabapentina, Pregabalina), Antidepressivos (Amitríptilina, Nortríptilina, Venlafaxina, Duloxetina), Antagonistas de canais de cálcio de ação central (Flunarizina), Anticorpos monoclonais (Galcanezumabe, Erenumabe, Fremanezumab), aplicação de Toxina

botulínica tipo A na musculatura pericraniana e cervical, dentre outras opções como Riboflavina, Magnésio, Coenzima Q10, Melatonina, Neuroestimulação, etc.

- Para a Cefaleia Tensional Crônica: Antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Nortriptilina). A presença de comorbidades associadas como estresse, depressão e ansiedade devem ser tratadas. Terapia cognitivo-comportamental, técnicas de relaxamento, de manejo do estresse, acupuntura e fisioterapia podem ser úteis.
- Para Cefaleia em Salvas: Verapamil é a principal medicação. Outras opções: Divalproato de sódio, Lítio, Topiramato, Prednisona.

Para todas as cefaleias, é indicado para prevenção de crises:

- Exercícios físicos aeróbicos regulares;
- Alimentação regular;
- Sono regular;
- Evitar fatores desencadeantes de crises;
- Identificar e tratar fatores perpetuantes (obesidade, distúrbios do sono, transtorno de humor, uso excessivo de analgésicos, distúrbios odontogênicos, uso excessivo de cafeína);
- Terapia comportamental, acupuntura, Yoga.

Referências

1- José GS et al. Protocolo nacional para diagnóstico e manejo das cefaleias nas unidades de urgência do Brasil Academia Brasileira de Neurologia – Departamento Científico de Cefaleia Sociedade Brasileira de Cefaleia.: Academia Brasileira de Neurologia – Departamento Científico de Cefaleia Sociedade Brasileira de Cefaleia. 2018.

2- Nice. Headaches in over 12s: diagnosis and management. [Internet] 2021 [Citado 06 junho 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150>.

3- Chinthapalli K, Logan AR, Raj R. et al. Assessment of acute headache in adults – what the general physician needs to know. Royal College of Physicians. 2018 Out: p. 422-427.

ATAQUE ISQUÊMICO TRANSITÓRIO (AIT)

Ana Carolina de Oliveira, Ana Helisa Cardoso Machado e Maycon Melo Lopes

Resumo

O ataque isquêmico transitório (AIT) caracteriza-se por um déficit neurológico focal, encefálico ou retiniano, súbito e reversível, secundário a uma doença vascular isquêmica, sendo a duração do episódio geralmente menor que 1 hora e sem evidência de lesão isquêmica nos exames de imagem. Desta forma, entende-se que o AIT e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi) são espectros de uma mesma doença vascular isquêmica encefálica de modo tal que a sua diferenciação depende dos métodos de imagens, sendo o primeiro um episódio transitório de disfunção neurológica e o segundo marcado pela persistência dos sinais clínicos ou pela presença de alterações nos exames de imagem. Os pacientes com AIT apresentam um risco de cerca de 10% de ocorrência de AVCi nos primeiros dias após o AIT, sendo esse risco maior nas primeiras 48 horas após o episódio de AIT. O paciente com AVCi ou AIT apresenta-se com um déficit neurológico de instalação súbita e as manifestações clínicas dependerão do tamanho da área em sofrimento isquêmico e do território arterial envolvido. Estabelece-se o diagnóstico de um AIT retrospectivamente considerando os déficits neurológicos repentinos que desapareceram geralmente em até 1 h, com exame de imagem normal. O manejo do AIT visa investigar etiologia do quadro e prevenir sua ocorrência ou mesmo a instalação de um AVCi com terapias individualizadas de acordo com a etiologia.

Introdução

O ataque isquêmico transitório (AIT) caracteriza-se por um déficit neurológico focal, encefálico ou retiniano, súbito e reversível, secundário a uma doença vascular isquêmica, sendo a duração do episódio geralmente menor que 1 hora e sem evidência de lesão isquêmica nos exames de imagem.

Desta forma, entende-se que o AIT e Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi) são espectros de uma mesma doença vascular isquêmica encefálica de modo tal que a sua diferenciação depende dos métodos de imagens, sendo o primeiro um episódio transitório de disfunção neurológica e o segundo marcado pela persistência dos sinais clínicos ou pela presença de alterações nos exames de imagem¹.

Portanto, vale ressaltar que ambas essas condições devem ser igualmente consideradas processos graves e de elevado risco para potenciais complicações isquêmicas com consequentes risco de morbidade e mortalidade².

Epidemiologia

Uma em cada três pessoas com fatores de risco para AVCi apresentam AIT e acabam por sofrer um AVCi ao longo da vida, metade deles no decorrer de um ano após o AIT.

Os pacientes com AIT apresentam um risco de cerca de 10% de ocorrência de AVCi nos primeiros dias após o AIT, sendo esse risco maior nas primeiras 48 horas após o episódio de AIT.

Tendo isso em vista, uma forma de estratificar o risco de AVCi em até dois dias após o AIT é através do escore ABCD2.

Figura 1: Escala ABCD2

Item	Pontuação
Idade \geq 60 anos	1
PAS \geq 140 ou PAD \geq 90	1
Clínica Hemiparesia unilateral Distúrbio da fala isolado Outros	2 1 0
Duração dos sintomas \geq 60 minutos 10 – 59 minutos < 10 minutos	2 1 0
Diabetes	1

Fonte: Adaptado de Johnston SC et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet. 2007.

Etiologia

Os mecanismos de classificação etiológica de um AIT podem ser categorizados de distintas formas, contudo o mais comumente usado é o TOAST:

- Aterosclerose de grandes artérias;
- Embolia cardioaórtica;
- Oclusão de pequenas artérias;
- Outras etiologias;
- Origem indeterminada.

É importante uma história clínica adequada, exame físico neurológico e exames complementares para a investigação etiológica do AIT, que é semelhante à investigação do AVCi. A investigação etiológica básica inclui os seguintes exames complementares: exames laboratoriais incluindo perfil glicêmico e lipídico, eletrocardiograma, ecocardiograma, estudo dos vasos cervicais e intracranianos (com angiotomografia arterial cervical e do crânio, por exemplo).

Na história clínica, é importante questionar sobre traumas cervicais ou cranianos recentes, uso de substâncias ilícitas (como a cocaína, que pode causar vasoespasmos de artérias cerebrais), presença de condições que promovem hiperviscosidade sanguínea (por exemplo, a Policitemia Vera, Anemia falciforme e trombocitose).

Posto isto, a investigação do mecanismo etiológico é importante para não só orientar a melhor decisão terapêutica como também para definir posteriormente a profilaxia mais adequada.

Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos relacionados ao AIT são semelhantes aos do AVCi, ou seja, ocorre uma diminuição do fluxo sanguíneo em uma ou mais regiões do encéfalo levando a uma alteração funcional dos neurônios devido a insuficiência dos mecanismos compensatórios como circulação colateral, vasodilatação microcirculatória ou aumento da taxa de extração de O₂, sendo estes os responsáveis por garantir a manutenção do funcionamento adequado do tecido cerebral acometido⁴.

Entretanto no AIT os processos que ocasionam a diminuição do fluxo sanguíneo são menos intensos ou ocorrem fenômenos compensatórios locais efetivos (circulação colateral) ou recanalização precoce e espontânea do vaso.

Quadro clínico

As características clínicas do evento devem incluir a hora de início dos sintomas, a forma de instalação, o tipo e a distribuição do déficit neurológico, a forma de evolução e as circunstâncias em que ocorreu o evento.

O paciente com AVCi ou AIT apresenta-se com um déficit neurológico de instalação súbita, e as manifestações clínicas dependerão do tamanho da área isquêmica e do território arterial envolvido (figura 1).

Territórios arteriais envolvidos e o quadro neurológico correspondente

Figura 1: Territórios arteriais envolvidos e o quadro neurológico correspondente.

	Artéria envolvida	Quadro neurológico
Circulação anterior	Artéria oftálmica	Amaurose fulgax ou alteração monocular
	Artéria cerebral média	Déficit motor e/ou sensitivo com predomínio braquiofacial Afasia (se acometer hemisfério dominante) •Negligência (se acometer hemisfério não dominante)
	Artéria cerebral anterior	Déficit motor e/ou sensitivo com predomínio crural Sinais de frontalização
Circulação posterior	Artéria vertebral	Náuseas, vômitos e vertigem Acometimento de nervos cranianos baixos Ataxia cerebelar
	Artéria cerebral posterior	Alterações do campo visual Rebaixamento do nível de consciência Déficit sensitivo Alterações das funções nervosas superiores
	Artéria basilar	•Déficit motor e/ou sensitivo geralmente bilateral Rebaixamento do nível de consciência Alterações de nervos cranianos

Fonte: Autoria própria

Diagnóstico

O diagnóstico do AIT se baseia em dois pilares:

1. Resolução dos déficits neurológicos repentinos geralmente em até 1 hora;
2. Exames de imagem sem evidência de isquemias ou sangramentos.

Estabelece-se o diagnóstico de um AIT retrospectivamente considerando os déficits neurológicos repentinos que desapareceram geralmente em até 1 h, com exame de imagem normal.

Além de um AVCi, pequenas hemorragias e até uma lesão tumoral não podem ser clinicamente excluídos, e para isso solicitam-se exames de imagem. Em geral, a Tomografia Computadorizada (TC) de crânio é o exame mais prontamente disponível. Entretanto, ela pode não identificar isquemias num período menor que 24 h. Já a Ressonância Magnética (RM) de crânio é capaz de detectar a presença de isquemia em evolução em questão de até 30 minutos. A sequência de RM ponderada por difusão é a sequência mais precisa para excluir isquemia em paciente com AIT presumido, mas geralmente não está disponível na maioria dos serviços de emergência do Brasil⁵.

Diagnóstico diferencial

Além do principal diagnóstico diferencial que é o AVCi, também é importante ressaltar como diferenciais: sintomas de aura em crises de migrânea, síncope, hipoglicemia e crises epiléticas (paralisia de Todd pós-ictal).

Tratamento

Os pacientes com AIT recente devem ser internados para investigação etiológica e propedêutica adequada.

De acordo com o escore de ABCD2 calculado na admissão do paciente com AIT, recomenda-se (até a definição etiológica exata do AIT):

- Para pacientes com ABCD2 maior ou igual a 4 pts (médio/ alto risco de apresentar AVCi nas próximas 48h): recomenda-se dupla antiagregação plaquetária (ácido acetilsalicílico e Clopidogrel) e estatina por 21 dias. Após esse período, monoantiagregação plaquetária e estatina, contínuo.

- Para pacientes com ABCD2 entre 1 a 3 pts (baixo risco de apresentar AVCi nas próximas 48h): recomenda-se mono antiagregação plaquetária (ácido acetilsalicílico ou Clopidogrel) e estatina contínuo.

Devem ser solicitados os exames para investigação etiológica do quadro e prevenir sua ocorrência ou mesmo a instalação de um AVCi. Quando é definida a etiologia cardioembólica, a anticoagulação é geralmente indicada. Nos casos de etiologia por doença aterosclerótica de

grandes artérias, a endarterectomia ou a angioplastia com colocação de stent está indicada. Nos casos de etiologia por Doença Microvascular, a compensação da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e/ ou do Diabetes Melito (DM) está indicada. Para as demais causas de AIT, o tratamento é individualizado.

Além disso, a mudança do estilo de vida incluindo o controle pressórico e glicêmico adequados, uma dieta saudável, prática de exercícios físicos regulares, cessação do tabagismo, controle do peso, são indicados a todos os pacientes.

Referências

- 1- Soraia RD et al. Módulo I Conceitos Básicos Sobre O AVC. Universidade Estadual de São Paulo. [Internet] [20--?] [Citado 27 ago 2022].Disponível em:
https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/1663013/mod_resource/content/3/PActo%20AVC%20Modulo%201.pdf.
- 2- Fábio IY. Doenças Cerebrovasculares. Grupo de Estudo de Doenças Vasculares Cerebrais da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. [Internet] [20--?] [Citado 27 ago 2022]. Disponível em:
<https://www.fm.usp.br/neurologia/conteudo/Manual-De-Doenças-Cerebrovasculares-Para-Os-Alunos-De-Graduação-Fábio-I.-Yamamoto.pdf>.
- 3- Johnston SC et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet. [Internet] 2007 [Citado 27 ago 2022]. Disponível em:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60150-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60150-0/fulltext).

DOENÇA DE PARKINSON

Emanuel Tiso de Araújo Diniz, João Vitor de Sousa Toledo e Maycon Melo Lopes

Resumo

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença degenerativa do Sistema Nervoso Central (SNC) crônica e progressiva, ligada à falta do neurotransmissor dopamina. Essa doença causa sintomas como bradicinesia (lentidão motora), rigidez de articulações, tremores de repouso principalmente em membros superiores, desequilíbrio, além de outros sintomas não motores. O diagnóstico é clínico baseado nos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Seu tratamento é baseado em medicações, cirurgia em alguns casos refratários e reabilitação funcional com equipe multiprofissional. Ainda não existem tratamentos que modifiquem a evolução ou curem de fato a doença¹.

Introdução

A DP é uma doença que acomete o SNC e está diretamente ligada a falta do neurotransmissor dopamina. A dopamina ajuda a realizar movimentos voluntários do corpo de forma automática, sendo assim, não precisamos a todo momento estar pensando no movimento a ser realizado pelos nossos músculos, graças a ação dessa substância presente no nosso cérebro. Quando existe a falta dessa substância principalmente na substância negra mesencefálica, o controle motor do indivíduo é perdido, ocasionando os sinais e sintomas da doença¹.

Epidemiologia

A DP tem distribuição universal, atingindo todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas. Acomete tanto homens como mulheres, sendo mais frequentemente vista em homens. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade. Apresenta-se principalmente entre 55 e 65 anos de idade, mas pode apresentar-se inclusive em indivíduos com menos de 50 anos, caracterizando a DP precoce. No Brasil, em 2011 a incidência era de aproximadamente 3% e prevalência de 3,3% em indivíduos com idade igual ou superior a 64 anos, 8,5% para indivíduos com idade entre 80 e 85 anos e 14,3% para os de idade superior a 85 anos. Todo ano surgem 36 mil novos casos da doença no país².

Etiologia

A etiologia da DP não é completamente esclarecida. ¹ São considerados fatores etiológicos a combinação da predisposição genética com a presença de fatores ambientais como o contato com pesticidas, herbicidas, trabalho em mineração e indústrias ligadas ao aço³.

A doença é resultado de uma alteração do sistema extrapiramidal onde há uma redução dos neurônios dopaminérgicos da substância negra. Além disso, há também uma disfunção monoaminérgica múltipla, atingindo também os sistemas colinérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos.

Fisiopatologia

Aspectos neuroquímicos

Em relação à fisiopatologia da DP, está associada à disfunção dos neurônios aferentes dopaminérgicos. Em uma situação fisiológica, os efeitos da dopamina no sistema nigroestriatal resultam em uma facilitação da via tálamo-cortical e consequente liberação do movimento. Já na presença da doença, com a perda dos neurônios dopaminérgicos há uma redução da atividade motora.

O estresse oxidativo na fisiopatologia da DP

Na DP, o estresse oxidativo desempenha um papel importante na degeneração de neurônios dopaminérgicos e levam à morte celular. Os neurônios dopaminérgicos são altamente susceptíveis ao estresse oxidativo pois espécies reativas de oxigênio são formadas durante o metabolismo da dopamina. Na doença, a degeneração dos neurônios dopaminérgicos leva um aumento do metabolismo da dopamina pelos neurônios remanescentes e uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, resultando um aumento do estresse oxidativo, que exerce função crítica na fisiopatologia da doença, sendo um mecanismo que predispõe à disfunção celular e à morte neuronal⁴.

Quadro clínico

Algumas características que acometem o sistema motor do paciente com DP são consideradas clássicas:

1. Tremor: classificado como movimento rítmico involuntário, podendo ser observado nos membros superiores e inferiores, especialmente nas mãos e tipicamente no repouso;
2. Rigidez de membros: ocorre porque a inibição dos músculos antagonistas, que normalmente é realizada para facilitar o movimento desejado, não acontece. Nos indivíduos parkinsonianos há o sinal da “roda denteada”, que nada mais é do que uma percepção, quando se realiza um movimento passivo de algum membro, de momentos de rigidez superpostos a momentos de liberação dos membros, de maneira rítmica e intermitente ao longo do movimento;
3. Bradicinesia: lentidão dos movimentos do corpo, incluindo dos movimentos da mímica facial¹.

Outro sintoma que pode ser observado na fase tardia da DP é a instabilidade postural, aumentando o risco de quedas.

Dentre os sintomas não motores, os mais comuns são a hiposmia ou anosmia, os distúrbios do sono, depressão, ansiedade e distúrbios gastrointestinais principalmente a constipação intestinal crônica⁵.

Classificação

Parkinsonismo primário

Trata-se da DP, a forma clássica ou idiopática mais comum de parkinsonismo.

Parkinsonismo secundário

Apresenta diversas causas, sendo a principal relacionada ao uso de drogas que bloqueiam os receptores dopaminérgicos como os neurolépticos (especialmente os típicos), os antivertiginosos (bloqueadores dos canais de cálcio de ação central) e antieméticos (especialmente a Metoclopramida). Intoxicações exógenas com componentes como manganês, monóxido de carbono também são causas da forma secundária da doença. Também podem ser

citadas encefalites virais, neurocisticercose e síndrome da imunodeficiência adquirida como formas de infecções que levam a esta forma da doença. Traumatismo crânio encefálico, processos expansivos do SNC, hidrocefalia de pressão normal e doença vascular cerebral também podem ser etiologias da forma secundária, juntamente a processos metabólicos como o hipoparatiroidismo e o hipotireoidismo.

Parkinsonismo atípico

A forma atípica de parkinsonismo associa-se a distúrbios autonômicos, cerebelares, piramidais, do neurônio motor inferior ou, ainda, da motricidade ocular extrínseca. Nesta categoria inclui-se parkinsonismos de instalação simétrica e com pouca resposta aos medicamentos antiparkinsonianos, inclusive a Levodopa ⁶.

Diagnóstico

O diagnóstico da Doença de Parkinson é essencialmente clínico. Quando o paciente apresenta o quadro clínico clássico, geralmente o diagnóstico é feito sem dificuldades. Porém em fases iniciais ou até mesmo em fases muito avançadas pode ser mais difícil a conclusão diagnóstica. O parkinsonismo da DP requer a presença de bradicinesia e pelo menos um dos dois seguintes: tremor em repouso e rigidez em roda dentada. A instabilidade postural é um sintoma tardio na DP. As formas fragmentárias podem ser divididas de duas maneiras: a forma rígido-acinética caracterizada por rigidez e acinesia e a forma hipercinética onde há grande predomínio de tremor. Nas formas rígido-acinéticas quando quadro bilateral, a diferenciação deve ser feita principalmente com as seguintes condições: quadro depressivo e hipotireoidismo. Quando o quadro rígido-acinético é unilateral, a disfunção motora pode mimetizar um quadro de hemiparesia devido a disfunção do trato córtico-espinal (lesão piramidal). A ausência de outros sinais clássicos presentes na disfunção da síndrome piramidal como sinal de Babinski, hipertonía elástica, hiperreflexia e abolição do reflexo abdominal permitem a diferenciação. Já nos casos em que a síndrome parkinsoniana se expressa predominantemente pelo tremor, a diferenciação deve se dar principalmente em relação ao Tremor Essencial. O tremor parkinsoniano tem como características primordiais: presença do tremor no repouso, geralmente unilateral ou assimétrico (na fase inicial da DP), nos membros superiores e inferiores (especialmente nos membros superiores na região das mãos), podendo acometer áreas localizadas do segmento cefálico, há história familiar positiva em 5-10% dos casos e responde

às drogas antiparkinsonianas. Já o Tremor Essencial tem as seguintes características: presente na postura, principalmente na extensão dos membros superiores, geralmente bilateral e simétrico, ao acometer o segmento cefálico se faz presente na totalidade, com movimento na cabeça de afirmação ou negação, melhora discretamente após ingestão alcoólica, história familiar presente em 30-40% dos casos e responde favoravelmente ao tratamento com betabloqueadores adrenérgicos e primidona⁶.

Diagnóstico diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais da DP são primordialmente: Tremor essencial, Síndrome piramidal, Paralisia supranuclear progressiva, Atrofia de múltiplos sistemas, Demência com corpos de Lewy e Degeneração córtico-basal. Excluindo o Tremor Essencial e a Síndrome piramidal, as outras doenças listadas acima também se apresentam com parkinsonismo, porém o que as diferenciam são as formas de apresentação clínica, outros sintomas associados e até mesmo achados em exames complementares ⁶.

Tratamento

O tratamento consiste em melhorar os sintomas que impactam a qualidade de vida do paciente e o incapacitam de realizar suas atividades de vida diária. Inclui medicações dopaminérgicas (levodopa, um precursor da dopamina), inibidores da dopa-descarboxilase (co-formulados junto com levodopa), inibidores da catecol-orto-metiltransferase (COMT), agonistas dopaminérgicos, inibidores da monoaminoxidase B (MAO-B), amantadina e anticolinérgicos.

Quando os sintomas são mais importantes, incapacitantes deve-se optar pela levodopa. Quando o paciente apresenta sintomas menos importantes, medicações como agonistas dopaminérgicos, inibidores da MAO-B, amantadina e anticolinérgicos podem ser utilizados. O uso crônico de levodopa em altas dosagens pode levar o paciente a sofrer complicações motoras, como flutuações motoras e discinesias. Os agonistas dopaminérgicos podem ser uma boa opção de início de tratamento em pacientes jovens. Em contrapartida, em pacientes mais idosos (acima de 70 anos), o tratamento inicial deve ser realizado com levodopa por um perfil mais seguro em relação a efeitos colaterais e potência maior dessa medicação⁷. Existem também opções de tratamentos cirúrgicos para casos refratários, sendo o principal deles o implante de DBS (*Deep Brain Stimulation*).

O acompanhamento com equipe multiprofissional, incluindo fisioterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional e psicologia, também é de suma importância no tratamento da Doença de Parkinson e para melhora dos sintomas e qualidade de vida.

Referências

- 1- Vieira R, Chacon L. Movimentos da hesitação: deslizamentos do dizer em sujeitos com doença de Parkinson. São Paulo: UNESP; 2015. p. 17-41.
- 2 –Santos VL. Perfil epidemiológico da Doença de Parkinson no Brasil [Trabalho de conclusão de curso na Internet]. Brasília: Centro Universitário de Brasília Faculdade de Ciências da Educação e Saúde; [Internet] 2015 [Citado 11 jan. 2023]. 21p. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/6857/1/21202979.pdf>.
- 3- Teive HAG. Etiopathogenesis of Parkinson Disease. Rev. Neurociências 2005; 13(4): 201-214.
- 4- Silva ND, Pessoa DL, Pinto BA, Marques CP, Britto AC, Oliveira Junior JD, Borges MO, Borges AC. Movimento Humano, Saúde e Desempenho 2. In: Fisiopatologia da Doença de Parkinson [Internet]. [local desconhecido]: Atena Editora; 2020. [Citado 19 jan. 2023]; p. 1-11. Disponível em: <https://doi.org/10.22533/at.ed.8212013081>.
- 5 – Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Teive HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. Arquivos de Neuropsiquiatria [Internet]. 17 abr. 2015 [Citado 19 jan. 2023]; 73(5): 454-62. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282x20150029>.
- 6- Reis Barbosa E, Sekeff Sallem FA. Doença de Parkinson- Diagnóstico. Revista Neurociências. 2005; 13(3):158-65.
- 7- Teixeira Junior AL, Cardoso F. Tratamento inicial da Doença de Parkinson. Rev. Neurocienc [Internet]. 2004 set 30 [Citado 15 janeiro 2023]; 12(3):141-6. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8861>.

DELIRIUM

Júlia Moreira Barbosa e Vitor Hugo Moreira Marques.

Resumo

Delirium é o termo usado para designar as síndromes confusionais agudas¹, em que há declínio agudo nos níveis de consciência e de cognição, dando particular ênfase aos distúrbios da atenção², invariavelmente secundário a distúrbios sistêmicos³. É comum presenciar, portanto, alterações no ciclo sono-vigília, rebaixamento de consciência leve ou moderado e desorientação têmporo-espacial. Apesar de ser afecção comum entre pacientes debilitados e/ou de idade avançada, é frequentemente subdiagnosticada, razão que amplifica a importância de seu estudo. O diagnóstico é clínico a partir da observação das manifestações psíquicas e comportamentais do indivíduo, analisando também os fatores predisponentes e precipitantes para a condição⁴. Já o tratamento perpassa a erradicação da causa subjacente que deflagra o quadro, além de apoio físico e emocional ao paciente acometido e possível farmacoterapia².

Introdução

Delirium é condição frequentemente reversível do sistema nervoso central (SNC) e pode ser denominado por uma diversidade de termos, todos convergindo para o mesmo transtorno, como: psicose de UTI, estado confusional agudo, confusão noturna (*sundowning*), insuficiência cerebral aguda, etc². Caracteriza-se por início súbito (horas ou dias), curso flutuante ao longo do dia com possível piora ao anoitecer, acometendo principalmente pacientes em idade avançada. Causa alterações de atenção e percepção, além de prejuízo da consciência e conseqüente decaimento das funções cognitivas. Após ter o motivo primário tratado, costuma ter melhora rápida. É considerado emergência geriátrica, embora ainda notadamente subdiagnosticado pelos profissionais não especialistas, razão pela qual o assunto deve ser mais difundido.

Epidemiologia

O *delirium* é um transtorno dos mais frequentes na prática médica, encontrado principalmente em pacientes com doenças somáticas e idade avançada¹. Ele pode ser evidenciado em pacientes mais velhos tanto no momento da admissão no hospital (entre 15 a

21%) quanto posteriormente, durante o período de internação (de 5 a 30%), bem como após a realização de cirurgias, no público geral (em 10 a 15% deles)². Nesses casos, as causas de *delirium* no pós-operatório incluem estresse decorrente da cirurgia, insônia, medicação analgésica, infecção, perda de sangue, entre outros. Também se apresenta em altas taxas em pacientes sob os cuidados de unidade de tratamento intensivo (UTI) e em cuidados de fim de vida (70 a 87%, e 83%, respectivamente)².

Assim, sabe-se também que o *delirium* está associado a maior taxa de morbimortalidade, mais sinais de deterioração física, maiores taxas de admissão em UTIs, maior tempo de permanência hospitalar e maiores índices de institucionalização pós-alta⁴.

Estudo publicado em 2022 por Fernanda Pinheiro *et al.* na Acta Paulista de Enfermagem confirma tais estatísticas em solo brasileiro. Através de pesquisa realizada entre 2017 e 2018 com pacientes hospitalizados em UTI no estado de Sergipe, demonstrou-se uma prevalência de *delirium* de 45,9% em participantes adultos, sendo a média da idade de 49,8 anos, abaixo da média mundial devido às causas das internações (prevalentemente traumas e lesões neurovasculares)⁵.

Sob outra perspectiva, Juliana Martins *et al.*, em artigo publicado na Enfermagem em Foco no ano de 2019, apresenta dados obtidos na UTI de um hospital público de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, nos quais a média de idade dos pacientes com *delirium* foi de 64,58 anos, superior àquela dos que não tiveram o transtorno⁶.

Para melhor avaliar as condições em que o *delirium* se desenvolve, é necessário observar seus fatores de risco, que são divididos em predisponentes, os quais tornam o indivíduo suscetível, e precipitantes, que são os estressores que o desencadeiam. A somatória desses fatores aumenta a chance de ocorrência do *delirium*. Eles estão especificados nas tabelas 1 e 2 abaixo.

Tabela 1: Fatores predisponentes para o *delirium*

Idade a partir dos 65 anos	Desnutrição
Sexo masculino	Tratamento com fármacos psicoativos
Demência	Tratamento com fármacos com propriedades anticolinérgicas
Prejuízo cognitivo	Abuso de álcool
História de <i>delirium</i>	Condições clínicas coexistentes
Depressão	Doença hepática ou renal crônica
Dependência emocional	Acidente vascular cerebral (AVC)
Imobilidade	Doença neurológica
História de quedas	Perturbações metabólicas
Baixo nível de atividade	Infecção por HIV
Déficit auditivo	Fraturas ou traumatismos
Déficit visual	Doenças terminais
Desidratação	

Fonte: Compêndio de Psiquiatria

Tabela 2: Fatores precipitantes para o *delirium*

Sedativo-hipnóticos	Desidratação
Narcóticos	Estado nutricional deficiente
Fármacos anticolinérgicos	Baixos níveis séricos de albumina
Tratamento com múltiplos fármacos	Perturbações metabólicas
Abstinência de álcool ou de outras drogas	Cirurgia ortopédica
AVC (hemisfério não dominante)	Cirurgia cardíaca
Sangramento intracraniano	Circulação extracorpórea prolongada
Meningite ou encefalite	Cirurgia não cardíaca
Infecções	Internação em UTI
Complicações iatrogênicas	Uso de contenções físicas
Doença aguda grave	Uso de cateter urinário
Hipóxia	Uso de procedimentos múltiplos

Choque	Dor
Anemia	Estresse emocional
Febre ou hipotermia	Privação do sono prolongada

Fonte: Compêndio de Psiquiatria.

Etiologia

Raramente causado somente por um componente etiológico, o *delirium* é condição multifatorial, resultado da combinação de fatores predisponentes e precipitantes, previamente mencionados. Seu manejo é essencial para diminuir a taxa de futuros episódios e reduzir também a morbimortalidade a eles associada².

Assim, tem-se que as principais causas de *delirium* incluem doenças do SNC, doenças sistêmicas e intoxicação ou síndrome de abstinência por fármacos ou agente tóxicos. Dentre os distúrbios do SNC, destacam-se, por exemplo, a epilepsia e outros estados convulsivos, enxaqueca, lesão cerebral traumática, tumor cerebral, hemorragias e hematomas. Quanto às afecções sistêmicas, pode-se citar infecções (como sepse, malária, sífilis), traumatismos, distúrbios hidroeletrólíticos (desidratação ou sobrecarga de volume), desnutrição, queimaduras, dores incontroláveis, insolação e altitude elevada (normalmente superior a 5 mil metros). Além disso, sempre deve-se indagar o paciente e/ou seus acompanhantes sobre as drogas ingeridas, que podem ser etiolologicamente relevantes para o caso².

Fisiopatologia

Embora ainda sem conclusões concretas acerca da origem fisiopatológica do *delirium*, estudos apontam que a diversidade de suas manifestações clínicas sugere o envolvimento de diversas áreas cerebrais, tanto a nível cortical quanto subcortical. A incerteza das hipóteses aventadas, no entanto, implica na espera por investigações mais abrangentes no futuro⁷.

No âmbito funcional, por outro lado, sabe-se da importância da neurotransmissão colinérgica (representada pela acetilcolina) para os processos de atenção e memória, funções que estão prejudicadas no *delirium*^{7,8}, e tem-se a sua desregulação como principal mecanismo fisiopatológico nesse transtorno⁸. Essa teoria se apoia em observações feitas a partir da associação entre o *delirium* e drogas, incluindo a verificação de alterações no EEG de animais para os quais foram administradas substâncias anticolinérgicas e a reversão do quadro com

drogas colinérgicas⁸. Também, essa possibilidade se correlaciona com a maior taxa de acometidos entre pacientes mais velhos, uma vez que se constata que a perda de plasticidade colinérgica aumenta com a idade^{7,8}.

Somado a isso, outros neurotransmissores parecem estar envolvidos na fisiopatologia da doença, como a serotonina e a dopamina. A primeira, envolvida também em comportamentos como humor, vigilância e cognição, tem papel relevante na medida em que o aumento da atividade serotoninérgica excessiva, particularmente na intoxicação por medicações, pode levar ao *delirium*. E a segunda, por sua vez, de forma semelhante, participa do quadro simultaneamente quando tem sua liberação aumentada^{7,8}.

Conclui-se então que mesmo diante de situações que podem predispor a população-alvo ao transtorno, como ocorre com as medicações anticolinérgicas por exemplo, outros fatores influentes podem modificar a resposta individual do paciente para que ele não desenvolva a condição propriamente^{7,8}.

Quadro clínico

As características fundamentais do *delirium* incluem início agudo, em que o estado mental se modifica geralmente de horas a dias (em contraposição à demência, em que se notam mudanças de dias a meses), sendo relevante portanto o conhecimento do estado mental prévio do paciente; consciência alterada, como rebaixamento do nível de consciência; atenção alterada, com dificuldade em focar e manter a atenção - o paciente se distrai facilmente e tem capacidade reduzida de manter diálogos e seguir comandos; curso flutuante no decorrer do dia, no qual há oscilações quanto à gravidade dos sintomas, podendo haver períodos de lucidez, e algumas vezes piora à noite; e curta duração, normalmente de dias a semanas^{2,9}.

Além desses, há também características clínicas associadas que podem ser acentuadas. São elas: desorganização dos processos de pensamento (discurso desorganizado ou incoerente e fluxo ilógico de ideias), alterações da percepção (tais quais ilusões e alucinações), distúrbios psicomotores (lentificação ou agitação), desordem do ciclo de sono-vigília (que pode se apresentar como interrupções no sono à noite), alterações do humor (ansiedade, agressividade ou ainda irritabilidade sutil), entre outras manifestações da função cognitiva prejudicada^{2,9}.

Na prática clínica, é possível diferenciar o transtorno em dois polos: hipotivo ou hiperativo, ou ainda em uma terceira forma, a mista. O primeiro é caracterizado por nível de consciência rebaixado, paciente pouco responsivo e prostrado, e não raro passa despercebido, além de estar associado a pior prognóstico. Na forma hiperativa, em contrapartida, presencia-

se principalmente agitação, que pode vir ou não em conjunto com agressividade contra si mesmo e contra os outros. Caso apresente nível de atividade psicomotora normal ou oscile muito rapidamente em curto período de tempo, pode-se dizer que se trata de um transtorno misto².

Os pontos principais do quadro clínico estão dispostos na tabela 3, para melhor ilustrá-lo.

Tabela 3: Pontos principais do quadro clínico do *Delirium*

Características fundamentais	Características associadas
Início agudo (horas a dias)	Desorganização do pensamento
Curta duração (dias a semanas)	Alterações da percepção
Consciência alterada	Distúrbios psicomotores
Déficit de atenção	Desordem do ciclo sono-vigília
Curso flutuante no dia (pode haver piora à noite)	Alterações do humor

Fonte: A autora

Diagnóstico

O diagnóstico de *delirium* é clínico, e costuma ser feito à beira do leito, iniciando-se com anamnese bem colhida a partir de um informante confiável (familiar ou cuidador)^{2,9}. Por isso, é essencial lembrar-se das características indicadas no item anterior, sendo uma das principais delas o início abrupto.

O exame físico deve ser detalhado e voltado à procura de sinais que possam indicar quedas, traumatismos, infecções, distúrbios endocrinológicos (como hipertireoidismo) e metabólicos (como acidose), etc. Também, o profissional deve se atentar a mudanças na função cognitiva do paciente, sendo úteis para isso registros de sua evolução através de exames como o Miniexame do Estado Mental (MEEM) com o objetivo de medir seu curso clínico^{2,9}.

O *Confusion Assessment Method* (CAM) surge nesse cenário como um instrumento próprio para a identificação do *delirium* à beira do leito ou mesmo em contexto ambulatorial, sendo simples e de fácil aplicação^{9,10}. São distribuídos quatro aspectos do transtorno, e para o diagnóstico devem estar presentes os aspectos “1” e “2” mais “3” e/ou “4”, demonstrados na tabela 4 abaixo.

Tabela 4: Confusion Assessment Method (CAM)

Aspecto 1: Estado confusional agudo ou curso flutuante.	Aspecto 2: Déficit de atenção marcante.
Aspecto 3: Pensamento e discurso desorganizados, incoerentes.	Aspecto 4: Alteração do nível de consciência (hipoativo ou hiperativo).

Fonte: Clarifying confusion: the Confusion Assessment Method (adaptado).

Outras questões a serem investigadas são a lista de medicamentos utilizados pelo paciente e suas doses, procurando sempre por alterações ou introduções recentes, e histórico de uso de bebidas alcoólicas e outras substâncias⁹.

Nos tópicos a seguir estão especificados os critérios diagnósticos do DSM-5 para o *delirium*¹¹.

- a) Perturbação da atenção (habilidade reduzida para direcionar, focalizar, manter e mudar a atenção) e da consciência (orientação reduzida ao ambiente).
- b) A perturbação se desenvolve em um breve período de tempo (normalmente de horas a poucos dias), representa uma mudança da atenção e consciência basais, e tende a flutuar quanto à gravidade ao longo do dia.
- c) Um distúrbio adicional na cognição (por exemplo, déficit de memória, desorientação, linguagem, habilidade visuoespacial, ou percepção).
- d) As perturbações dos critérios A e C não são melhores explicadas por outra desordem neurocognitiva preexistente, estabelecida ou em desenvolvimento e não ocorrem no contexto de um nível severamente reduzido de estimulação, como o coma.
- e) Há evidências a partir da história, exame físico ou achados laboratoriais de que a perturbação é uma consequência direta e fisiológica de outra condição médica, de intoxicação ou abstinência por substâncias (devido a uma droga de abuso ou um medicamento), de exposição a uma toxina, ou devido a múltiplas etiologias.

Determinar o subtipo:

- *Delirium* por intoxicação por substância: este diagnóstico deve ser feito em vez de intoxicação por substância quando os sintomas dos critérios A e C predominarem

no quadro clínico e quando forem suficientemente graves para justificar atenção clínica.

- *Delirium* por abstinência de substância: este diagnóstico deve ser feito em vez de abstinência por substância quando os sintomas dos critérios A e C predominarem no quadro clínico e quando forem suficientemente graves para justificar atenção clínica.
- *Delirium* induzido por medicamento: este diagnóstico é aplicável quando os sintomas dos critérios A e C aparecem como efeito colateral de um medicamento tomado conforme prescrição.
- *Delirium* devido a outra condição médica: há evidências a partir da história, exame físico ou achados laboratoriais de que a perturbação é atribuível às consequências fisiológicas de outra condição médica.
- *Delirium* devido a múltiplas etiologias: há evidências pela história, exame físico ou achados laboratoriais de que o *delirium* tem mais de uma etiologia (por exemplo, mais de uma condição médica etiológica; outra condição médica mais intoxicação por substância ou efeito colateral de medicamento).

Quanto aos exames laboratoriais, a rotina de um paciente com *delirium* deve apresentar os exames padrão acrescida daqueles que contribuam na investigação adicional, de acordo com as necessidades individuais. O eletroencefalograma (EEG), nessa condição, mostra lentidão generalizada de atividade, o que pode ser útil para sua diferenciação da depressão ou psicose. Aparecem na tabela 5.

Tabela 5: Exames requisitados no *Delirium*

Estudos padrão	Estudos adicionais quando indicado
Eletrólitos	Culturas de sangue, urina e líquido cefalorraquidiano (LCR)
Funções renal e hepática	Vitamina B12 e ácido fólico séricos
Glicemia de jejum	Tomografia computadorizada ou ressonância magnética do cérebro
Hemograma com plaquetas	Punção lombar e exame do LCR
Função tireoidiana	

Estudos padrão	Estudos adicionais quando indicado
Sorologias para sífilis e HIV	
Urina tipo I	
Eletrocardiograma e EEG	
Radiografia torácica	
Pesquisa toxicológica de sangue e urina	

Fonte: Compêndio de Psiquiatria (adaptado)

Diagnósticos diferenciais

Os principais diagnósticos diferenciais levantados para o *delirium* incluem aqueles em que há alteração do estado mental e confusão. Dentre eles, destaca-se a demência, a depressão e a esquizofrenia, os dois últimos, no entanto, com menor frequência.

A diferenciação do *delirium* com a demência faz-se importante ao constatar-se que o *delirium* é uma emergência médica. Assim, vale lembrar que as principais divergências entre elas se concentram no tempo de desenvolvimento da condição, que no *delirium* é curto e na demência costuma ser gradual; e na oscilação de atenção do *delirium*, em comparação com a atenção relativamente consistente da demência². Tais comparações estão melhores definidas na tabela 6 adiante.

Tabela 6: Principais diferenças entre *Delirium* e demência

Característica	Demência	<i>Delirium</i>
Início	Lento	Rápido
Duração	Meses a anos	Horas a semanas
Atenção	Mantida	Oscilante
Memória	Memória remota prejudicada	Memórias recente e imediata prejudicadas
Fala	Dificuldade de encontrar palavras	Incoerente (lenta ou rápida)

Característica	Demência	<i>Delirium</i>
Ciclo de sono-vigília	Sono fragmentado	Perturbação frequente (p. ex. troca o dia pela noite)
Pensamentos	Empobrecidos	Desorganizados
Consciência	Inalterada	Reduzida
Alerta	Geralmente normal	Hipervigilante ou vigilância reduzida

Fonte: Compêndio de Psiquiatria

Também é importante separar o *delirium* da esquizofrenia e da depressão. Na esquizofrenia, os pacientes podem experimentar períodos de pensamento desorganizado que se assemelha ao *delirium*, porém normalmente as alucinações e os delírios de esquizofrênicos são mais organizados, além de que eles não tendem a apresentar rebaixamento do nível de consciência nem alteração em sua orientação. Por sua vez, no transtorno depressivo a hipoatividade pode incitar confusão com os sintomas do *delirium*, o que pode se esclarecer através da história clínica e de um EEG².

Tratamento

Primeiro, tem-se como objetivo identificar e abordar a causa principal do transtorno para sua resolução. Em seguida, algumas medidas não-farmacológicas podem ser adotadas de forma a auxiliar na melhora do quadro. Deve-se, por exemplo, oferecer apoio físico e ambiental ao paciente, para que ele não se veja em situações onde há risco de acidentes. Isso é possível por meio da presença no quarto de um acompanhante conhecido ou de um familiar que o assessore. A transferência do paciente para um quarto individual, quando viável, também permite que ele não seja exposto a estímulos sensoriais e se mantenha em ambiente mais calmo. E, por fim, desencoraja-se a retenção no leito, podendo ser causa de traumas e maior agitação pelo paciente^{2,9}.

O tratamento farmacológico, em contraposição, pode ser aplicado em situações em que há exacerbação de alguns sintomas do *delirium*, como psicose e insônia². Apesar de não haver evidências de medicações comprovadamente eficazes no quadro, os antipsicóticos são empregados com alguma frequência e taxa de sucesso na prática clínica, desde que perceba-se agravamento da agitação e de que as medidas não-farmacológicas tenham sido esgotadas¹². O

uso dos antipsicóticos parece estar mais relacionado com a gravidade das alterações comportamentais do que com a gravidade da confusão mental¹³.

O Haloperidol é um fármaco antipsicótico típico que reúne o maior número de evidências e apresenta o menor efeito sedativo, e por isso costuma ser a primeira escolha nesses casos. Porém, deve ser evitado nos pacientes com doença de Parkinson, por ter como um de seus principais efeitos colaterais os extrapiramidais. Se não for possível a abordagem pela via oral (VO), deve ser administrado em dose única de 1 a 2,5 mg por via intramuscular (IM) ou endovenosa (EV). Esta última não deve ser utilizada caso o paciente não esteja em ambiente monitorizado, pelos riscos de prolongamento de QT. Após cerca de 30 a 60 minutos, se os sintomas persistirem, outra dose pode ser feita¹².

A Risperidona, antipsicótico atípico, tem menor risco de efeitos extrapiramidais e potência antidopaminérgica semelhante à do Haloperidol. Por apresentar eliminação renal, é necessário que tenha sua dose reduzida pela metade em pacientes com clearance < 30 mL/min¹².

A Olanzapina, também antipsicótico atípico, pode ter como vantagem o uso contínuo em pacientes hospitalizados, provocando aumento de peso e redução de náuseas. Porém, piora o controle glicêmico, e pode causar sedação e efeitos anticolinérgicos. Tem meia-vida longa (30 horas) e por isso dificulta seu uso no manejo agudo do *delirium*¹².

Já a Quetiapina, outro antipsicótico atípico, tem menores efeitos extrapiramidais e portanto é a droga de escolha no tratamento de pacientes com doença de Parkinson. Tem meia-vida curta (6 horas) o que facilita sua titulação em ambiente hospitalar¹².

Por fim, os benzodiazepínicos são contraindicados de maneira geral no *delirium* pelo risco de piorar o quadro confusional, causar agitação paradoxal e sedação excessiva. Assim, devem ser indicados apenas nos casos de *delirium tremens* (secundário à abstinência a álcool) e nos contextos de cuidados paliativos (sedação paliativa),¹² sendo utilizado de preferência o Lorazepam na dose de 0,5 a 3 mg ao dia e conforme o necessário a cada 4 horas². Nos pacientes que já fazem uso dos benzodiazepínicos de forma contínua, a medicação não deve ser descontinuada, para evitar quadros de abstinência. Ao invés disso, pode-se considerar reduzir a dose pela metade e suspendê-la se houver sonolência excessiva¹².

Na tabela 7 é possível divisar algumas características e efeitos colaterais das principais drogas utilizadas.

Tabela 7: Tratamento farmacológico

Agente farmacológico	Dosagem	Via	Efeitos colaterais
Haloperidol	Inicial: 1 a 2,5 mg Máxima: 5mg/dia	VO/IM/EV	Efeitos extrapiramidais QT prolongado
Risperidona	Inicial: 0,5 a 1 mg Máxima: 2 mg/dia	VO	Preocupação com efeitos extrapiramidais
Olanzapina	Inicial: 2,5 a 5 mg Máxima: 10 mg/dia	VO	Síndrome metabólica
Quetiapina	Inicial: 12,5 a 25 mg Máxima: 200 mg/dia	VO	Maior sedação
Lorazepam	0,5 a 3 mg ao dia (e 4/4h se necessário)	VO	Depressão respiratória, agitação paradoxal

Fonte: Compêndio de Psiquiatria, Protocolo de *Delirium* pelo HCor (adaptação).

Em pacientes portadores da doença de Parkinson, os agentes parkinsonianos podem estar envolvidos nas próprias causas do *delirium*. É recomendado contrapor a diminuição da dose com o agravamento dos sintomas motores, e, caso isso não seja viável, associar Clozapina. Se o paciente não tolerar esse último fármaco, parte-se para antipsicóticos alternativos, como a Quetiapina, a qual apesar de ainda não tão estudada nesses casos, é utilizada na prática clínica para tratar psicose na doença de Parkinson, mesmo podendo apresentar efeitos colaterais parkinsonianos².

Após a resolução da causa adjacente, é provável que haja remissão do quadro dentro de três a sete dias, podendo se estender até duas semanas. O tempo que leva para que o transtorno se dissipe mantém uma relação diretamente proporcional à idade do paciente e ao tempo em que ele esteve delirante².

Referências

1. Dalgalarro P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2019. 520p.
2. Saddock BJ, Saddock VA, Ruiz P. Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica. 11. ed. Porto Alegre: Artmed; 2017. 1490p.
3. Moraes EN, Marino MC, Santos RR. Principais síndromes geriátricas. Rev Med Minas Gerais 2010; 20(1): 54-66.
4. Wacker P, Nunes PV, Forlenza OV. *Delirium*: uma perspectiva histórica. Rev Psiqu Clin. 2005; 32(3): 97-103.
5. Pinheiro FG, Santos ES, Barreto ID, Weiss C, Oliveria JC, Vaez AC, Silva FA. Prevalência e fatores de risco associados ao delirium em uma unidade de terapia intensiva. Acta Paul Enferm. 2022; 35.
6. Martins JB, Santos AA, Júnior LJ, Eberle CC. Avaliação da prevalência de *Delirium* em uma unidade de terapia intensiva pública. Enferm. Foco. 2019; 10 (3): 76-81.
7. T MG, R JP, M MV. Delirium: la confusión de los clínicos. Rev Méd Chile. 2003; 131: 1051-1060.
8. Santos FS. Mecanismos fisiopatológicos do Delirium. Rev. Psiqu. Clín. 2005; 32 (3): 104-112.
9. Lobo RR, Filho SR, Lima NK, Ferriolli E, Moriguti JC. Delirium. Medicina (Ribeirão Preto) 2010; 43(3): 249-57.
10. Inouye S, van Dyck C, Alessi C, Balkin S, Siegel A, Horwitz R. Clarifying confusion: The confusion assessment method. Annals of Internal Medicine. 1990; 113 (12): 941-948.
11. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5. ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013. 947p.
12. Andrade LC. Protocolo de Delirium: prevenção, detecção e tratamento. HCor [Internet]. 2020 [Citado 22 nov. 2023]. Disponível em: <https://www.hcor.com.br/area-medica/wp-content/uploads/2020/11/6-Protocolo-Delirium.pdf>.
13. Botega NJ. Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TRANSTORNOS MENTAIS ORGANICOS AGUDOS: DELIRIUM

Lais Boczar Dias e Vitor Hugo Moreira Marques.

Introdução

Explica-se por síndrome de início súbito que acomete as funções psíquicas, cujo comprometimento envolve cognição, alterações de sono, atenção e psicomotricidade, além de ser comum haver sintomas psiquiátricos (alteração de humor e comportamento) ou neurológicos¹.

Fisiopatologia

Fatores que alteram a homeostase podem levar ao delirium, como insuficiência cardíaca, epilepsia, intoxicações ou abstinência de álcool, drogas ou medicamentos¹. O sistema colinérgico é o principal a ser citado no delirium pois é associada a diversas funções que, no delirium, estão desreguladas, como memória, estímulos e atenção¹. É de conhecimento que, ocorre uma desregulação entre as vias dopaminérgicas e colinérgicas⁵.

Quadro clínico

Diagnostica-se o paciente pelo início súbito de rebaixamento de nível de consciência juntamente com alterações cognitivas e mudanças comportamentais¹⁻². Ocorre prejuízo da orientação espacial, alucinações visuais e auditivas, delírios, alterações de humor e sono¹⁻². Há, geralmente, piora ao entardecer (fenômeno do sundowning)¹⁻². Deve-se investigar história de doença física conhecida, uso de álcool, drogas e medicamentos, traumatismo craniano e cirurgia recente¹⁻².

Tratamento

É necessário tratar a causa do delirium, além de tomar medidas gerais como manter o paciente em ambientes tranquilos, sem iluminação excessiva e manter um familiar com o paciente¹⁻². Deve-se atentar para a hidratação e eletrólitos, para evitar distúrbios hidroeletrólíticos¹⁻². É de atenção evitar o uso de benzodiazepínicos, exceto em delirium

tremens¹⁻². Se houver sintomas psicóticos, pode-se administrar antipsicóticos¹⁻². O uso dos antipsicóticos parece estar mais relacionado com a gravidade das alterações comportamentais do que com a gravidade da confusão mental⁵.

Resumo rápido

O delirium é uma síndrome de início súbito causada por alteração da homeostase, que acarreta em comprometimento da cognição, sintomas neurológicos e psiquiátricos, como alucinações, delírios e alterações do sono. É necessário realizar exames para descobrir a causa do delirium, além de garantir hidratação e monitorização dos eletrólitos, para evitar distúrbios hidroeletrólíticos.

Referências

- 1-Arvanitakis Z, Bennett DA. What Is Dementia? *Jama*. [Internet] 2019 [Citado 10 fev 2023] Nov 5;322(17):1728. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2753900>. doi: 10.1001/jama.2019.11653.
- 2-Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. [Internet] 2018 [Citado 10 fev 2023] Oct;131(10):1161-1169. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29425707/>. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.022.
- 3-Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, Politis M. Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol*. [Internet] 2019 [Citado 10 fev 2023] Jan;266(1):1-26. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-018-8892-x>. doi: 10.1007/s00415-018-8892-x.
- 4-Tisher A, Salardini A. A Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Semin Neurol*. [Internet] 2019 [Citado 10 fev 2023] Apr;39(2):167-178. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30925610/>. doi: 10.1055/s-0039-1683408.
- 5- Botega NJ. Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TRANSTORNOS ANSIOSOS

Lais Boczar Dias e Vitor Hugo Moreira Marques.

Introdução

A ansiedade é definida, de forma simples, pelo medo do desconhecido¹. Passa a ser um transtorno quando o sentimento é exagerado e desproporcional em relação ao estímulo que a desencadeia e com interferência na qualidade de vida¹.

De acordo com o DSM-V, os transtornos ansiosos podem ser divididos em: transtorno de pânico, agorafobia, fobia específica, transtorno de ansiedade social (fobia social) e transtorno de ansiedade generalizada⁶.

Fisiopatologia

Norepinefrina, serotonina e GABA são os principais neurotransmissores envolvidos nessa patologia¹. Há evidência de alteração nos lobos temporais e atrofia de lobo temporal¹. Sabe-se que algumas substâncias psicogênicas podem induzir ao ataque de pânico como: dióxido de carbono, lactato e bicarbonato¹.

Classificação

Transtorno do pânico

Introdução

É caracterizado pela ocorrência de ataques intensos de ansiedade¹. Um ataque intenso agudo de ansiedade acompanhado por sentimentos de desgraça iminente é conhecido como transtorno de pânico⁶. São agudos, graves, de curta duração. Esse transtorno é mais recorrente em mulheres de 25 anos².

Sinais e sintomas

O ataque com frequência começa com um período de 10 minutos de sintomas rapidamente crescentes. Os principais sintomas mentais são medo extremo e uma sensação de morte e tragédia iminentes. Os pacientes em geral não podem designar a fonte de seu medo;

podem se sentir confusos e ter problemas para se concentrar. Os sintomas físicos costumam incluir taquicardia, palpitações, dispneia e sudorese. Os pacientes tentam sair de qualquer situação em que estejam e procurar auxílio. O ataque dura, em média, de 20 a 30 minutos e raramente mais de uma hora⁶.

Os sintomas mais comuns são: sensação de falta de ar (dispneia) ou sensação de asfixia, vertigem, sentimentos de instabilidade ou sensação de desmaio, palpitações ou ritmo cardíaco acelerado (taquicardia), tremor ou abalos, sudorese, sufocamento, despersonalização ou desrealização, anestesia ou formigamento (parestesias), ondas de frio e calor, dor ou desconforto no peito, medo de morrer, medo de enlouquecer ou cometer ato descontrolado⁶.

Diagnóstico

De acordo com o DSM-V, Ataques de pânico recorrentes e inesperados. Um ataque de pânico é um surto abrupto de medo intenso ou desconforto intenso que alcança um pico em minutos e durante o qual ocorrem quatro (ou mais) dos sintomas descritos acima⁶.

Tratamento

O transtorno de pânico é tratado com Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e os benzodiazepínicos¹⁻².

Agorafobia

Introdução

Agorafobia refere-se a um medo ou uma ansiedade em relação a lugares dos quais a fuga possa ser difícil. É possível que seja a mais incapacitante das fobias, porque pode interferir de maneira significativa na capacidade de uma pessoa funcionar no trabalho e em situações sociais fora de casa. Embora frequentemente coexista com o transtorno de pânico, o DSM-5 classifica a agorafobia como uma condição separada que pode ou não ser comórbida com esse transtorno. A prevalência de agorafobia ao longo da vida é um pouco controversa, variando entre 2 e 6% entre os estudos⁶.

Sinais e sintomas

Medo ou uma ansiedade em relação a lugares dos quais a fuga possa ser difícil.

Diagnóstico

Os critérios diagnósticos do DSM-5 para agorafobia estipulam um medo ou uma ansiedade acentuados em relação a pelo menos uma situação de dois ou mais de cinco grupos de situações: (1) utilizar transporte público (p. ex., ônibus, trem, carros, aviões), (2) estar em um espaço aberto (p. ex., parque, shopping center, estacionamento), (3) estar em um espaço fechado (p. ex., lojas, elevadores, cinemas), (4) estar no meio de uma multidão ou ficar em pé em uma fila, ou (5) ficar sozinho fora de casa. O medo ou a ansiedade devem ser persistentes e durar pelo menos seis meses. Indivíduos com agorafobia evitam de forma rígida situações nas quais seria difícil obter ajuda. Eles preferem estar acompanhados por um amigo ou familiar em ruas movimentadas, lojas superlotadas, espaços fechados (p. ex., túneis, elevadores) e veículos fechados (p. ex., metrô, ônibus, aviões). Podem insistir em ser acompanhados toda vez que saem de casa. O comportamento pode resultar em conflito conjugal, que pode ser mal diagnosticado como o problema principal. Pessoas gravemente afetadas podem se recusar a sair de casa. Em especial antes de um diagnóstico correto ser feito, elas podem ficar aterrorizadas por achar que estão ficando loucas⁶.

O indivíduo tem medo ou evita essas situações devido a pensamentos de que pode ser difícil escapar ou de que o auxílio pode não estar disponível no caso de desenvolver sintomas do tipo pânico ou outros sintomas incapacitantes ou constrangedores (p. ex., medo de cair nos idosos; medo de incontinência)⁶.

Tratamento

Agorafobia é tratada com benzodiazepínicos e ISRS1-2.

Fobia específica

Introdução

O termo fobia refere-se a um medo excessivo de objeto, circunstância ou situação específicos⁶.

Sinais e sintomas

A fobia específica é um medo intenso e persistente de um objeto ou de uma situação. O diagnóstico de fobia específica requer o desenvolvimento de ansiedade intensa, mesmo a ponto de pânico, quando da exposição ao objeto temido. Pessoas com essa fobia podem antecipar lesões, tal como serem mordidas por um cão, ou podem ficar em pânico ante o pensamento de perder o controle; por exemplo, se têm medo de andar de elevador, também podem se preocupar com a possibilidade de desmaiar após a porta se fechar. Se estima que aproximadamente 5 a 10% da população seja afetada por esses transtornos perturbadores e, às vezes, incapacitantes⁶.

Diagnóstico

O DSM-5 inclui tipos distintos de fobia específica: tipo animal, tipo ambiente natural (p. ex., tempestades), tipo sangue-injeção-ferimentos (p. ex., agulhas), tipo situacional (p. ex., carros, elevadores, aviões) e outro tipo (para fobias específicas que não se enquadram nos quatro tipos anteriores). O aspecto fundamental de cada tipo de fobia é que os sintomas de medo ocorrem apenas na presença de um objeto específico⁶.

Tratamento

O tratamento mais estudado e mais eficaz para as fobias provavelmente seja a terapia comportamental. Outras opções seriam Psicoterapia orientada ao insight e a terapia virtual⁶.

Transtorno de ansiedade social (Fobia social)

Introdução

O transtorno de ansiedade social (também referido como fobia social) envolve o medo de situações sociais, incluindo aquelas que envolvem escrutínio ou contato com estranhos. O termo ansiedade social reflete a diferenciação entre transtorno de ansiedade social e fobia específica, que é o medo intenso e persistente de um objeto ou uma situação. O transtorno de ansiedade social tende a começar no fim da infância ou início da adolescência. Achados

epidemiológicos prospectivos existentes indicam que esse transtorno costuma ser crônico, embora os pacientes cujos sintomas sofrem remissão tendem a permanecer bem⁶

Sinais e sintomas

Pessoas com transtorno de ansiedade social temem se embaraçar em situações sociais (i.e., reuniões sociais, apresentações orais, encontro com pessoas novas). Elas podem ter medos específicos de realizar determinadas atividades, como comer ou falar na frente dos outros, ou podem experimentar um medo vago e inespecífico de “embaraçar-se”. Em ambos os casos, o medo no transtorno de ansiedade social é do embaraço que pode ocorrer na situação, não da situação em si⁶.

Diagnóstico

Diagnóstico baseado nos critérios do DSM 5. O médico deve reconhecer que pelo menos algum grau de ansiedade social ou de constrangimento é comum na população em geral. Além disso, essas preocupações podem parecer particularmente aumentadas durante certos estágios do desenvolvimento, como na adolescência, ou após transições de vida, como casamento ou mudanças de emprego, associadas com novas demandas por interação social. Essa ansiedade apenas se torna transtorno de ansiedade social quando ela impede um indivíduo de participar de atividades desejadas ou causa sofrimento acentuado durante elas. O DSM-5 também inclui um especificador diagnóstico de somente desempenho, para pessoas que têm fobia social extrema especificamente em relação a falar ou se apresentar em público⁶.

Tratamento

O tratamento pode ser feito com ISRS e os benzodiazepínicos¹⁻². Podem ser usados Venlafaxina, Buspirona e antagonistas β -adrenérgicos um pouco antes da exposição a um estímulo fóbico⁶.

Transtorno de ansiedade generalizada

Introdução

Define-se como preocupação excessiva, crônica e invasiva juntamente com sintomas somáticos¹.

Quadro clínico

Ansiedade extrema e generalizada com sintomas somáticos como: tremores, tensão muscular, dores, palpitações, sudorese, impaciência, insônia, irritabilidade e dificuldade de concentração¹.

Diagnóstico

Diagnostica-se esse transtorno com a presença dos sintomas citados acima¹. Deve-se investigar diagnósticos diferenciais que possam ocasionar ansiedade como intoxicação por drogas, abstinência alcoólica, TOC ou transtorno depressivo¹.

Tratamento

Trata-se com o uso de antidepressivos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina ou Venlafaxina. Pode-se associar benzodiazepínicos em casos de crise¹.

Resumo rápido

A ansiedade é definida por medo do desconhecido, que pode ser classificada em diversos transtornos conforme descritos.

Referências

- 1-DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. *Ann Intern Med.* [Internet] 2019 [Citado 10 ago 2023] Apr 2;170(7):49-64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30934083/>. doi: 10.7326/AITC201904020.
- 2-Silva RM, Shavitt RG, Costa DL. Obsessive-compulsive disorder during the COVID-19 pandemic. *Braz J Psychiatry.* [Internet] 2021 [Citado 10 ago 2023] Feb 1;43(1):108. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/PQXFzbgsRRd3R4zDmK3WJnD/?lang=en>. doi: 10.1590/1516-4446-2020-1189.
- 3-Darves-Bornoz JM. Personnalité et troubles somatiques [Personality and somatic disorders]. *Encephale.* [Internet] 2018 [Citado 10 ago 2023] Nov;44(5):471-475. French. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013700618300356>. doi: 10.1016/j.encep.2018.02.002.
- 4-Herpertz-Dahlmann B. Klassifikation der dissoziativen Störungen und der Störung der körperlichen Belastung – ein Vergleich zwischen ICD-10 und ICD-11 [The classification of dissociative disorders and bodily distress disorder: A comparison of ICD-10 and ICD-11]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* [Internet] 2021 [Citado 10 ago 2023] Nov;49(6):417-420. German. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/342967353_Klassifikation_der_dissoziativen_Storungen_und_der_Storung_der_korperlichen_Belastung_-_ein_Vergleich_zwischen_ICD-10_und_ICD-11. doi: 10.1024/1422-4917/a000745.
- 5-Henschel S, Doba K, Nandrino JL. Emotion Regulation Processes and Psychoform and Somatoform Dissociation in Adolescents and Young Adults with Cumulative Maltreatment. *J Trauma Dissociation.* [Internet] 2019 [Citado 10 ago 2023] Mar-Apr;20(2):197-211. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30074853/>. doi: 10.1080/15299732.2018.1502714.
- 6-Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TRANSTORNO DEPRESSIVO

Lais Boczar Dias e Vitor Hugo Moreira Marques.

Introdução

Um transtorno depressivo maior ocorre sem uma história de um episódio maníaco, misto ou hipomaníaco. O episódio depressivo maior deve durar pelo menos duas semanas, e normalmente uma pessoa com esse diagnóstico também experimenta pelo menos quatro sintomas de uma lista que inclui alterações no apetite e peso, alterações no sono e na atividade, falta de energia, sentimentos de culpa, problemas para pensar e tomar decisões e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio⁵.

Fisiopatologia

Na depressão, ocorre diminuição da serotonina a supersensibilização dos receptores 5-HT1A e 5-HT2. Além disso, há relação entre os sintomas depressivos com a ativação de células T e aumento dos níveis de PCR e citocinas pró-inflamatórias e desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal¹.

Sinais e sintomas

O indivíduo deve apresentar sintomas depressivos por pelo menos duas semanas¹. Inclui-se tristeza, irritabilidade, apatia, perda de energia, sentimentos de inutilidade e culpa, pensamentos de morte, alteração de sono, de apetite, cognitiva e motora¹.

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado com a presença dos sintomas citados acima em pelo menos duas semanas de recorrência¹.

Tratamento

O tratamento para a depressão deve abranger mudanças no estilo de vida como dieta saudável e prática de atividades físicas, psicoterapia e terapia farmacológica³⁻⁴. Sobre a escolha da medicação: Os antidepressivos disponíveis não diferem na eficácia global, na velocidade de resposta ou na eficácia de longo prazo. Entretanto, diferem em sua farmacologia, nas interações medicamentosas, nos efeitos colaterais de curto e de longo prazos, na probabilidade de sintomas de descontinuação e na facilidade de ajuste da dose. A falha em tolerar ou responder a um medicamento não significa que outros medicamentos também irão falhar. A escolha do tratamento inicial depende da cronicidade da condição, do curso da doença (um curso recorrente ou crônico está associado com maior probabilidade de sintomas depressivos subsequentes sem tratamento), da história familiar de doença e resposta ao tratamento, da gravidade dos sintomas, das condições clínicas gerais ou outras condições psiquiátricas concomitantes, das respostas anteriores a outros tratamentos da fase aguda, de possíveis interações medicamentosas e da preferência do paciente. Em geral, cerca de 45 a 60% de todos os pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo maior não complicado (i.e., comorbidade psiquiátrica e clínica geral mínima), não crônico, não psicótico, que iniciam o tratamento com medicamento respondem (i.e., obtêm redução de pelo menos 50% nos sintomas basais); contudo, apenas 35 a 50% alcançam a remissão⁵.

Resumo rápido

A depressão é diagnosticada quando os sintomas depressivos persistem por pelo menos duas semanas. Dentre os sintomas, tem-se: tristeza, irritabilidade, anedonia, apatia, perda de energia, sentimentos de inutilidade e culpa, pensamentos de morte, alterações de sono e apetite, alteração motora e cognitiva. Trata-se com mudanças de estilo de vida, psicoterapia e medicamentos.

Referências

- 1-McCarron RM, Shapiro B, Rawles J, Luo J. Depression. *Ann Intern Med.* [Internet] 2021 [Citado 17 mar 2023] May;174(5):ITC65-ITC80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33971098/>. doi: 10.7326/AITC202105180.
- 2-Hammen C. Risk Factors for Depression: An Autobiographical Review. *Annu Rev Clin Psychol.* [Internet] 2018 [Citado 17 mar 2023] May 7;14:1-28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33971098/>. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050817-084811.
- 3-Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev.* [Internet] 2019 [Citado 17 mar 2023] Dec;107:525-539. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763419305640>. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.040.
- 4-Arrarás JJ, Manrique E. La percepción de la depresión y de su tratamiento. How depression and its treatment are perceived. *An Sist Sanit Navar.* [Internet] 2019 [Citado 17 mar 2023] Apr 25;42(1):5-8. Spanish. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30936571/>. doi: 10.23938/ASSN.0591.
- 5-Sadock, B. J.; Sadock, V. A.; Ruiz, P. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica.* 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

Lais Boczar Dias e Vitor Hugo Moreira Marques.

Introdução

O transtorno afetivo bipolar é caracterizado como transtorno de humor crônico em que há oscilações de humor entre mania ou hipomania e depressão. São intercalados por períodos eufímicos¹. Classifica-se essa condição em dois tipos:

O tipo 1 possui como principal característica a mania, em que a intensidade é maior que a hipomania. Além desta, há também a depressão. O quadro caracteriza-se por períodos de mania com duração mínima de 7 dias intercalados com períodos de depressão que podem se estender por meses¹.

Já no tipo 2, há a hipomania, em que os sintomas são mais brandos do que a mania, situação em que os pacientes apresentam níveis altos de energia e impulsividade, otimismo e euforia. Nessa classificação, não há prejuízo maior nas atividades¹.

Há também o Transtorno Ciclotímico, em que há apresentação entre períodos distímicos e hipomaníacos ao longo de 2 anos, mas não atendem aos critérios para mania ou depressão maior^{1, 5}.

Fisiopatologia

Os sintomas do transtorno afetivo bipolar se originam do sistema de neurotransmissão das aminas biogênicas, e que são mediados por uma cadeia de circuitos neurais interconectados³. Pode-se explicar os sinais e sintomas dessa doença por meio das mudanças do ácido desoxirribonucleico³. Associa-se essas mudanças com fatores ambientais para uma possível explicação do surgimento da patologia³.

Quadro clínico

Depressão bipolar: o paciente deve apresentar 15 dias ou mais de pelo menos 5 dos seguintes sintomas, sendo obrigatórios tristeza e anedonia: Tristeza, anedonia, alterações de sono, alterações de apetite, pensamentos de morte, alteração de psicomotricidade, alterações de

atenção e cognição, culpa ou desesperança, fadiga ou falta de energia². O início dos sintomas é súbito e o paciente pode apresentar mais risco de suicídio².

Mania: Deve-se apresentar pelo menos 7 dias de humor elevado ou disfórico associado a 4 dos seguintes sintomas: Grandiosidade ou autoestima elevada, fala acelerada, diminuição da necessidade de sono, pensamento acelerado ou fuga de ideias, agitação psicomotora, comportamento de risco².

A hipomania é um quadro mais brando, com os sintomas menos intensos da mania, com duração de cerca de 4 dias².

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado de acordo com os critérios do DSM-V, em que há a identificação dos sintomas e a avaliação do curso da doença¹⁻².

Tratamento

O tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar é multifatorial¹⁻². Envolve-se farmacoterapia, terapia cognitivo comportamental e grupos de apoio.

A principal escolha medicamentosa para o tratamento da patologia são os estabilizadores de humor⁵. Pode-se usar benzodiazepínicos em casos de sintomas ansiosos e agitação¹⁻². Os principais estabilizadores de humor são: lítio, anticonvulsivantes como o ácido valpróico e antipsicóticos atípicos como Quetiapina e Olanzapina por exemplo¹⁻². Ao optar por utilizar o lítio, deve-se atentar para alguns parâmetros do paciente como Hemograma, função renal, TSH e Cálcio, pois o Lítio pode causar Leucocitose, insuficiência renal aguda, Hipotireoidismo e hipercalcemia. A dosagem sérica (nível terapêutico) pode ser feita após 7 dias de uso da medicação e geralmente fica ente 0,6 e 1,2mEq/L, devendo o prescritor monitorar o paciente devido risco de intoxicação por lítio¹⁻²⁻⁵.

Resumo rápido

O transtorno afetivo bipolar é definido pela oscilação entre mania ou hipomania e depressão, intercalados por períodos eutímicos. Classifica-se a patologia em dois tipos, sendo que o tipo 1 persiste a mania e a depressão e o tipo 2 há hipomania e depressão. O paciente deve apresentar pelo menos 15 dias de tristeza, anedonia, alterações de sono, alterações de apetite,

pensamentos de morte, alteração de psicomotricidade, alterações de atenção e cognição, culpa ou desesperança, fadiga ou falta de energia, sendo a tristeza e anedonia obrigatórios. Deve-se apresentar pelo menos 7 dias de humor elevado ou disfórico associado a 4 dos seguintes sintomas: grandiosidade ou autoestima elevada, fala acelerada, diminuição da necessidade de sono, pensamento acelerado ou fuga de ideias, agitação psicomotora, comportamento de risco. O tratamento é multifatorial. Opta-se por tratar com estabilizadores de humor (lítio, anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos).

Referências

- 1-Silva LOL e, Dias CA, Rosalino FU. Processos terapêuticos no tratamento do transtorno afetivo bipolar: revisão integrativa. Rev. Psicol. Saúde [Internet]. 2017 Dez [Citado 12 Dez 2022]; 9(3):63-76. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2177-093X2017000300005&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.20435/pssa.v9i3.386>.
- 2-Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. Curr Neuropharmacol. [Internet]. 2017 [Citado 12 Dez 2022] Apr;15(3):353-358. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28503106/>. doi: 10.2174/1570159X14666160606210811.
- 3-Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. Trends Neurosci. [Internet]. 2018 [Citado 12 Dez 2022] Jan;41(1):18-30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169634/>. doi: 10.1016/j.tins.2017.10.006.
- 4- Sadock, B. J.; Sadock, V. A.; Ruiz, P. Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

DEMÊNCIAS

Gabriela El-Shaer Soares, Victor de Gioia e Vitor Hugo Moreira Marques.

Resumo

Demência, sendo um processo de declínio cognitivo da função intelectual e da capacidade de realização das atividades diárias, também cursa com alterações do comportamento. Dessa forma, é caracterizada por alterações de humor, ansiedade, sono e declínio da memória¹. Seu diagnóstico é feito a partir da pesquisa e identificação das possíveis etiologias a partir de análises laboratoriais e de imagem. Existem diversas etiologias: doença de Alzheimer demência com corpos de Lewy, demência vascular, demência frontotemporal, lesão cerebral traumática (LCT), HIV, doença do príon, doença de Parkinson e doença de Huntington². Ademais, a confiabilidade do diagnóstico é melhorada usando critérios como os fornecidos para demência no CID 10 - F02 e para DA no DSM-V, no NINCDS- ADRDA e no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)³. Por fim, seu tratamento é, inicialmente, não farmacológico, com mudanças de hábitos de vida e identificação de possíveis gatilhos e, posteriormente, farmacológico, com o uso de Inibidores da colinesterase e os N-metil-D-aspartato (NMDA)-antagonista⁴.

Introdução

Demência refere-se a um processo de doença marcado pelo declínio cognitivo, mas com clareza de consciência. Os déficits cognitivos na demência representam um declínio de níveis anteriores de funcionamento². A demência envolve múltiplos domínios cognitivos, e déficits cognitivos causam prejuízo significativo no funcionamento social e profissional. Além do comprometimento cognitivo que afeta a vida independente podem surgir alterações comportamentais, mesmo antes de declínio cognitivo instalado². Um declínio na memória, especialmente no aprendizado de novas informações, é quase sempre uma característica². Além disso, há um declínio em outras habilidades cognitivas, caracterizadas por deterioração no julgamento e pensamento, como planejamento e organização, e no processamento geral de informações². Para um diagnóstico clínico confiável, os sintomas devem estar presentes por pelo menos seis meses. Existem vários tipos de demência com base na etiologia: doença de Alzheimer (principal causa de demência no mundo), demência com corpos de Lewy, demência vascular, demência frontotemporal, lesão cerebral traumática (LCT), HIV, doença do príon,

doença de Parkinson e doença de Huntington². A demência também pode ser causada por outras condições médicas ou neurológicas ou produzida por várias substâncias².

A cada 4 segundos, 1 caso de demência é diagnosticado no mundo¹. Apesar de a maior parte das demências em idosos seja devido à doença de Alzheimer (DA), a causa dos processos patológicos subjacentes permanece desconhecida em muitos casos^{1,3}.

Epidemiologia

A prevalência de demência, principalmente atribuída à DA ou DA mista, está aumentando nos Estados Unidos e no mundo. Até 2030, o número de americanos com demência aumentará em 35% e provavelmente triplicará até 2050⁴. A prevalência e a incidência de demência aumentam exponencialmente após os 65 anos de idade. Como consequência do envelhecimento progressivo da população e do aumento da esperança de vida, o número de casos de demência irá aumentar nas próximas décadas. Estudos recentes indicam uma ligeira diminuição no risco cumulativo de demência ajustado para faixas etárias e sexo durante as últimas décadas em alguns países. É possível que, usando estratégias de prevenção primária em fatores de risco de demência conhecidos no futuro, a carga da demência na saúde pública seja diminuída⁵.

Etiologia

Existem causas reversíveis ou parcialmente reversíveis de demência que devem ser excluídas e tratadas. Como por exemplo: deficiências de vitamina B12, ácido fólico e vitamina B12, além de doenças endócrinas, infecções, toxinas e até tumores como meningiomas³. A causa da DA permanece controversa e é incompletamente compreendida. Os modelos predominantes postulam um papel central do acúmulo de formas neurotóxicas sinápticas de A β para induzir cascatas inflamatórias e microgliais, amplas anormalidades iônicas e de neurotransmissores, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e hiperfosforilação da proteína estabilizadora de microtúbulos tau e formação de emaranhados. Os processos mediados pela Tau causam mais disfunção e destruição sináptica e neuronal, levando à disfunção cortical. Outros modelos postulam lesão microvascular, inclinando a balança a favor do acúmulo tóxico de A β ⁴.

Fisiopatologia

A DA é uma doença de proteinopatia dupla definida por um padrão generalizado, mas regionalmente específico, de placas intraparenquimatosas difusas e neuríticas de β -amilóide (A β) e intracitoplasmáticas (inicialmente), depois extracelulares, emaranhados neurofibrilares com perda sináptica e neuronal e gliose. A via da DA que leva aos estágios clínicos de MCI ou demência começa décadas antes do início dos sintomas. A nova estrutura biológica da DA e o modelo de biomarcadores patológicos da DA conceituam uma sequência progressiva de alterações bioquímicas, neurofisiológicas e neuroanatômicas mensuráveis que podem ser detectadas anos antes da deterioração perceptível psicometricamente e clinicamente na cognição, comportamento e função. A neuropatologia típica da DA começa e se espalha em um padrão consistente. Os achados patológicos do emaranhado correlacionam-se melhor com os sintomas. Nos estágios de demência da DA, muitos pacientes apresentam micro-hemorragias corticais ou cortico-subcorticais devido à vasculopatia e extravasamento relacionados à angiopatia amiloide cerebral; a microdeposição de hemossiderina de micro-hemorragias é observada em sequências gradiente-eco ou ressonância magnética ponderada por suscetibilidade em 15% a 20% dos pacientes⁴.

Quadro clínico

Indivíduos com demência de DA muito leve ou leve manifestam alterações variáveis, significativas e/ou prejuízos leves a moderados em múltiplos domínios cognitivos, funcionais e comportamentais. Padrões de mudança podem se sobrepor, mas não fazem parte do envelhecimento cognitivo normal, conforme manifestado pelo envelhecimento diferencial e efeitos da DA nas redes cognitivas. No envelhecimento normal, os indivíduos geralmente mantêm personalidades e interesses duradouros, incluindo seus níveis de iniciativa, motivação, sociabilidade, empatia, afeto e comportamento. As alterações da DA não são sinónimo de velhice.

Sabe-se que alguns dos primeiros sintomas se manifestam anos antes de receber um diagnóstico clínico de demência, incluindo alterações de humor, ansiedade e sono. Ansiedade aumentada, sintomas depressivos, apatia e abstinência são altamente prevalentes nos estágios pré-clínicos ou iniciais da DA. Progressão para sintomas de estágio posterior, como julgamento prejudicado, desorientação e confusão; alterações comportamentais importantes, como agressividade e agitação; e sintomas neuropsiquiátricos, como delírios e alucinações, podem

passar despercebidos e subtratados até o diagnóstico. O reconhecimento dos primeiros sintomas ou sinais de alerta além de uma avaliação adequada é o primeiro passo para um cuidado eficaz⁴.

Diagnóstico

Os pacientes e suas famílias muitas vezes confundem os primeiros sintomas com alterações normais do envelhecimento e os médicos podem não reconhecer os primeiros sinais de demência. Demência e envelhecimento não são sinônimos. As alterações cognitivas esperadas do envelhecimento – por exemplo, uma lentidão no processamento de informações – são benignas, enquanto a demência é geralmente progressiva e incapacitante e não é uma parte inerente do envelhecimento³.

Um diagnóstico específico é essencial sempre que possível. A demência nem sempre é irreversível; portanto, é importante excluir e tratar condições totalmente ou parcialmente reversíveis como foi descrito na sessão etiologia deste capítulo.

Com o advento de tratamentos medicamentosos eficazes, cada vez mais os pacientes se apresentam para avaliação e diagnóstico no início do processo da doença. Isso pode ser um desafio diagnóstico. A confiabilidade do diagnóstico é melhorada usando critérios como os fornecidos para demência na CID 10 e DSM-V².

Uma história e exame focados devem ser realizados juntamente com investigações apropriadas (Tabela 1).

Tabela 1: Investigação para suspeita demência

Rotina laboratorial e de imagem					
Hemograma (Particularmente Hb e MCV)	Função do fígado	TC do cérebro ou RM	Gama-glutamyltransferase ocasional	Lipídios séricos	Teste de HIV
ESR/Viscosidade	Cálcio e bioquímica óssea	Glicose	Vitamina b12 e Folato de glóbulos vermelhos	exame de líquido	SPECT
Ureia ou creatinina e eletrólitos	Função tireoidiana	Sorologia para Sífilis	Urinálise	EEG	USG de carótida e cardíaco.

Fonte: Jones RW. The dementias. Clinical medicine (London, England), 2003. RM: Ressonância magnética; TC: Tomografia computadorizada; EEG: Eletroencefalograma; USG: Ultrassonografia; SPECT: Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único/Tomografia Computadorizada.

É particularmente importante avaliar problemas com atividades cotidianas (Tabela 2). A medição da função diária é um dos principais resultados usados para avaliar as intervenções na demência, como tratamento. A avaliação cognitiva é fundamental para o diagnóstico e tratamento da demência.

Tabela 2: Atividades de vida diária

Atividades físicas básicas Atividades mais complexas (instrumentais)			
Comer	Andar	Lidar com finanças	Vestir/despir
Toalete	Compras	Uso de transporte	Usar telefone
Levar/pegar	Serviço de limpeza	Automedicação	

Fonte: Jones RW. The dementias. Clinical medicine (London, England), 2003.

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) é a medida breve mais amplamente utilizada da função cognitiva e é apropriado para uso rotineiro intermitente. Apesar das limitações, é o instrumento de triagem padrão para detectar comprometimento cognitivo em idosos e também pode ser usado como uma avaliação breve para acompanhar a resposta aos medicamentos antidemência. A nota esperada é 26 ou mais pontos em 30, já para pessoas com menos de 11 anos de escolaridade uma pontuação de 23 ou menos em 30 geralmente indica comprometimento cognitivo (Tabela 3). Nenhum teste cognitivo deve ser usado isoladamente para diagnosticar demência. Pedir ao paciente para desenhar um mostrador de relógio e acertar os ponteiros em 11h10 é uma adição útil ao MEEM. Mais testes neuropsicológicos detalhados são úteis especialmente em casos limítrofes ou difíceis³.

Tabela 3: Exemplo de Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

	Perguntas	Pontuação
1 Orientação	Que dia da semana é hoje?	0/1
	Em que mês estamos?	0/1
	Que dia é hoje?	0/1
	Em que ano estamos?	0/1
	Em que estação do ano estamos?	0/1
	Em que cidade estamos?	0/1
	Em que condado (ou estado/província) estamos?	0/1
	Em que país estamos?	0/1
	Você pode me dizer o nome desse lugar?	0/1
Em que andar do prédio estamos?	0/1	
2 Registro	Repita até que a pessoa se lembre de três objetos não relacionados, por exemplo, bola, bandeira, árvore (pontue após 1 tentativa, mas repita se necessário até 5 tentativas)	0/3
3 Atenção e Cálculo	Subtraia 7 de 100 e continue subtraindo até que seja dito para parar. Pontuação após 5 subtrações.	0/5
4 Recall	Quais foram as três palavras que lhe pediram para lembrar?	0/3
5 Nomenclatura	Como se chama isso? (mostrar um relógio)	0/1
	Como isso é chamado? (mostre um lápis)	0/1
6 Repetição	Repita comigo: 'Nem aqui, nem ali, nem lá'	0/1
7 Comando de três estágios	Pegue este papel com a mão esquerda (ou direita, se for canhoto), dobre-o ao meio com as duas mãos e coloque-o no chão	0/3
8 comando escrito	Faça o que está escrito neste papel: 'FECHE OS OLHOS'	0/1
9 Escrita	Escreva uma frase curta	0/1

10 Copiando	Copie este desenho (dois pentágonos que se cruzam). Todos os dez ângulos devem estar presentes e a interseção deve formar um quadrilátero	0/1
Pontuação total		máximo 30

Fonte: Jones RW. The dementias. Clinical medicine (London, England), 2003.

Classificação

Embora a demência seja uma entidade sindrômica, existem diferentes subtipos de demência que diferem em sua etiologia, apresentação, curso clínico e distúrbios associados. A doença de Alzheimer (DA), a demência vascular e as formas mistas de DA com um componente de envolvimento cerebrovascular representam os subtipos mais frequentes. Outras formas de demência, conforme descrito são: demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal, lesão cerebral traumática (LCT), HIV, doença do príon, doença de Parkinson e doença de Huntington²

Diagnóstico diferencial

Para se obter diagnósticos diferenciais, é preciso primeiramente excluir e tratar causas de demências reversíveis como foi descrito na sessão etiologia deste capítulo³. Após isso, sabe-se que diagnósticos diferenciais possíveis são depressão, delirium, diabetes, alterações hormonais, hidrocefalia, doença vascular isquêmica, entre outras⁴.

Tratamento

As demências reversíveis podem ser tratadas de acordo com sua etiologia. Dessa forma, para deficiências de vitamina B12, ácido fólico e vitamina B1, deve-se fazer terapia corretiva específica. Para doenças endócrinas, deve-se fazer terapia de reposição para hipoatividade e controle do excesso de produção para hiperatividade. No caso de infecções, antivirais ou antibióticos. Para toxinas, deve ser feita a remoção e/ou retirada da toxina, além da terapia de suporte e, se necessário, um antídoto específico quando disponível. No caso de neoplasias, avaliar possível remoção.

O tratamento inicial de problemas comportamentais não é farmacológico e envolve a identificação do gatilho para o comportamento disfuncional. Quando identificados, é preciso que haja intervenções comportamentais, fazer modificações ambientais e rever o impacto das intervenções. Já no tratamento farmacológico, deve-se eliminar redundantes e potencialmente deletérios. Podendo ser utilizados Inibidores da colinesterase (donepezil, galantamina, rivastigmina) e os N-metil-D-aspartato (NMDA)-antagonista, memantina, são os únicos aprovados pela FDA⁴.

Referências

- 1- Sacuiu, S. F. Dementias. *In*: Sacuiu, S. F. **Neuroepidemiology**. [S. l.]: Elsevier, [Internet] 2016 [Citado 03 jan 2023]. p. 123-151. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802973-2.00008-2>.
- 2- Sadock, B. J.; Sadock, V. A.; Ruiz, P. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. 11. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- 3- Jones RW. The dementias. *Clinical medicine (London, England)*, [Internet] 2003 [Citado 03 jan 2023],3(5),404–408. Disponível em: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.3-5-404>.
- 4- Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *The Medical clinics of North America*, [Internet] 2019 [Citado 03 jan 2023],103(2),263–293. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
- 5- Garre-Olmo J. Epidemiologia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Revista de neurologia*, 2018,66(11), 377–386.

SÍNDROMES ICTÉRICAS

Anna Julia de Paula Resende e Mário Benedito Costa Magalhães.

Definição

As síndromes ictéricas são caracterizadas pelo aumento da concentração sérica de bilirrubina no organismo. Os níveis sérios normais de bilirrubina total são inferiores a 1mg/dl, no entanto, sua apresentação clínica, como a icterícia escleral e cutâneo-mucosa, ocorre somente quando os níveis de bilirrubina são superiores a 3mg/dl devido à deposição progressiva de bilirrubina nos tecidos. A esclera tem alta afinidade pela bilirrubina devido ao seu alto teor de elastina.

A bilirrubina é representada por dois componentes: não conjugado (de reação indireta) e conjugado (de reação direta). Sua elevação no organismo é um indicador clínico de doença hepática ou da via biliar. A prevalência difere entre as populações, sendo recém-nascidos e idosos mais acometidos.

A icterícia deve ser diferenciada do quadro de carotenodermia, pele amarelada, mas sem acometimento da esclera, que ocorre em indivíduos saudáveis devido ao consumo em excesso de alimentos ricos em caroteno¹.

Metabolismo das bilirrubinas

O sistema hepatobiliar é formado pelo fígado, ductos biliares e vesícula biliar. Os hepatócitos são responsáveis pela síntese da bile que flui através dos ductos biliares para ser armazenada na vesícula biliar e, posteriormente, drenada para o duodeno. A bile tem como principal função emulsificar do conteúdo lipídico dos alimentos para facilitar a digestão e absorção lipídica. Também é uma importante via para regular o catabolismo da hemoglobina, a homeostase do colesterol e a eliminação de medicamentos.

A bile é composta principalmente por colesterol, bilirrubina, proteínas, ácidos biliares e íons. A bilirrubina é o catabólito final de proteínas que contém o grupo heme, como a hemoglobina, sendo liberado por hemácias senescentes ou defeituosas. Na fase pré-hepática, a molécula heme, nas células reticuloendoteliais do baço, fígado e medula óssea, é oxidada em biliverdina e posteriormente reduzida a bilirrubina não conjugada. Esta, por sua vez, é transportada para os hepatócitos ligada à albumina.

Na fase hepática ocorre a captação hepatocelular e quebra da ligação albumina-bilirrubina. Posteriormente ocorre a conjugação da bilirrubina não-conjugada ou indireta com o ácido glicurônico através da enzima UDP-glucuronil transferase, tornando-se hidrossolúvel e menos tóxica.

A bilirrubina conjugada ou direta, na fase pós-hepática, é liberada nos canalículos biliares nos ductos biliares e armazenada na vesícula biliar. É liberada no intestino delgado através da ampola de Vater e é metabolizada em urobilinogênio, em que 80% é excretado nas fezes e 20% é reabsorvido pela circulação entero-hepática. Uma parte também é excretada na urina, sendo responsável pelo pigmento amarelo escuro que caracteriza a colúria. A excreção prejudicada da bilirrubina conjugada é responsável pela presença da icterícia, pigmentação amarelada da pele e da esclera.

Os ácidos biliares, componentes orgânicos mais abundantes da bile, são sintetizados a partir do colesterol e geralmente estão associados a íons sódio ou potássio formando sais biliares que mediam a emulsão lipídica. No intestino, são metabolizados e mais de 90% são reabsorvidos no íleo distal e transportados para o fígado pela circulação entero-hepática¹.

Etiologia

Hiperbilirrubinemia conjugada

Distúrbios do metabolismo

Síndrome de Dubin-Johnson e Síndrome de Rotor

A síndrome de Dubin-Johnson (DJS) e síndrome de Rotor (RS) são doenças genéticas raras, com transmissão autossômica recessiva, sendo, então, subdiagnosticadas. São síndromes benignas e os pacientes apresentam expectativa de vida normal². A DJS é causada por uma mutação genética no gene *ABCC2* que causa ausência, expressão reduzida ou função prejudicada da proteína transportadora MRP2 que está localizada na membrana canalicular dos hepatócitos, sendo importante na excreção da bilirrubina conjugada dos hepatócitos para a bile². Já a RS se deve a uma deficiência simultânea das proteínas transportadoras OATP1B1 e OAT1B3 que participam da captação e armazenamento da bilirrubina hepática. A apresentação clínica ocorre geralmente na segunda década de vida, porém homens tendem a manifestar mais precocemente. Doenças intercorrentes, contracepção oral e gravidez são fatores que podem

desencadear icterícia. Na RS há somente icterícia, enquanto que na DJS pode ocorrer ou não hepatomegalia associada. Em ambas não há prurido associado. Na DJS, exames laboratoriais indicam icterícia mista. A coproporfirina total urinária é normal, sendo mais de 80% composta pelo isômero I e o teste genético pode ser feito através do sequenciamento do gene ABCC2. Na RS, há hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada. A coproporfirina total urinária está aumentada cerca de 2 a 5 vezes, sendo 60 a 80% composta pelo isômero I, no entanto, o teste genético através do sequenciamento do gene SCLO1B raramente é feito. Ambas não induzem toxicidade hepática, não necessitando de tratamento específico. No entanto, podem ser fator de risco para hepatotoxicidade medicamentosa. Ao prescrever certos medicamentos, como antiepiléticos e antibióticos, os médicos devem monitorar cuidadosamente a função hepática dos pacientes³.

Diminuição da excreção intra-hepática

Doença hepatocelular

Hepatites virais

Hepatite A

A hepatite A é causada por um vírus de RNA (HAV) da família Picornaviridae e do gênero *Hepatitisvirus*. É transmitido principalmente por via fecal-oral através do contato pessoa-pessoa ou pela ingestão de alimentos ou água contaminados. A prevalência depende da variabilidade geográfica e demográfica, sendo muito comum em países em desenvolvimento com saneamento precário e rara em nações ricas. A clínica geralmente é caracterizada por uma doença autolimitada, no entanto, há relatos de casos de insuficiência hepática e a idade avançada e o maior fator de risco para doença sintomática. Em crianças menores que 6 anos geralmente a infecção é assintomática. Em crianças mais velhas e adultos há período de incubação de 28 dias, seguido de sintomas inespecíficos como febre, mal-estar, perda de apetite e fadiga, evoluindo para icterícia em cerca de 70% dos pacientes. A recuperação completa ocorre na maioria dos pacientes em 2 meses. Pode ocorrer colestase prolongada ou recidiva da doença com 2 ou mais crises em 6 a 10 semanas causada principalmente pela reinfecção. A insuficiência hepática aguda ocorre raramente em menos de 1% dos pacientes infectados pelo HAV e é mais comum em pacientes com idade avançada (maiores que 75 anos), com doença hepática prévia

ou doença renal crônica associada. O diagnóstico é clínico e através de sorologias com anticorpos: anti-HAV-IgM e anti-HAV-IgG. O anti-HAV-IgG estará presente por toda a vida do paciente e confere imunidade vitalícia. O tratamento se baseia principalmente na prevenção através da vacinação e da imunoglobulina contra HAV dos pacientes em maior vulnerabilidade e dos grupos de risco. Os pacientes geralmente apresentam recuperação espontânea^{4,5}.

Hepatite B

A hepatite B é causada por um vírus de DNA (HBV) que pertence à família Hepadnaviridae e ao gênero *Orthohepadnavirus*. É transmitido pela exposição a sangue ou fluidos corporais infectados, contato sexual ou transmissão vertical. A idade do paciente é o principal fator prognóstico da doença, sendo muito maior o desenvolvimento de hepatite B crônica em pacientes infectados no período neonatal do que na fase adulta. O risco de desenvolver a doença crônica nos primeiros 6 meses de vida é de cerca de 90% e reduz para quase 50% se exposto antes dos 6 anos de idade. A eliminação no adulto ocorre em aproximadamente 95% dos casos. A manifestação clínica depende da intensidade da resposta imune ao HBV. A infecção é subclínica na maioria dos casos, sendo que em 1% há desenvolvimento de insuficiência hepática aguda com baixas taxas de sobrevivência. Se o sistema imune do paciente estiver intactado, a maior parte do HBV é rapidamente eliminado. No entanto, se não conseguir eliminar, há progressão para HBV crônico. Apresenta fase de incubação, prodrômica com sintomas inespecíficos, icterícia e fase de convalescença. O diagnóstico é feito através das sorologias. O HbsAg é o antígeno principal, no entanto pode estar negativo na fase inicial da doença, sendo necessária a dosagem do anticorpo anti-HBc. O antígeno HBeAg deve ser solicitado para investigar se há multiplicação viral ativa, pois se há presença do anticorpo anti-Hbe é indicativo de que a multiplicação está inativada. O anticorpo anti-HBs indica imunidade ao HBS, através da vacina ou cura após infecção, e o anticorpo anti-HBc indica contato prévio ao vírus, sendo infecção aguda anti-HBc-IgM positivo e infecção crônica anti-HbC-IgG. Para saber se a infecção crônica está curada deve ser dosado o anticorpo anti-HBs. Os medicamentos antivirais contra o HBV se baseiam em interferon ou inibidores da transcriptase reversa de nucleotídeos/nucleosídeos (NRTIs). Incluem entecavir, tenofovir, lamivudina, adefovir e telbivudina. A profilaxia deve ser estimulada com vacinação aos 0, 1 e 6 meses. A profilaxia pós exposição também deve ser realizada com imunoglobulina^{5,6}.

Hepatite C

A hepatite é causada por um vírus de RNA (HCV) de fita simples e é transmitido principalmente através da inoculação direta na corrente sanguínea. Evolui para hepatite crônica na maioria dos pacientes, levando à fibrose e à cirrose se não tratar. A hepatite C apresenta-se assintomática e tem como característica ser ANICTÉRICA, à exceção em de finais de evolução da cirrotização do fígado, neste caso caracterizando importante insuficiência hepática e a presença da forma fulminante foi relatada poucas vezes. O período latente após a exposição é inversamente proporcional à carga viral do HCV. A forma crônica também é assintomática na maioria das vezes até o desenvolvimento da cirrose. Esta ocorre em cerca de 16% dos casos dentro de 20 anos após a infecção primária pelo HCV. Os fatores que contribuem para a evolução para cirrose são idade avançada, pacientes imunodeprimidos, HBV concomitante, fatores de risco para esteatose não alcoólica e consumo contínuo de álcool. Após instalada a cirrose, há maior risco de insuficiência hepática e desenvolvimento para hepatocarcinoma. Este também pode se desenvolver em fígados não cirróticos associado a fatores de risco como consumo de álcool, idade e sexo masculino. O diagnóstico depende completamente de sorologias, visto ser uma doença assintomática até causar fibrose e cirrose. O teste deve ser feito através de anticorpos da hepatite C associado a RNA-HCV se resultado positivo. Também deve-se investigar a função hepática e avaliar se há fibrose. O tratamento é feito com antivirais de ação direta. Como não há vacina contra o HCV, estratégias de prevenção é vital para a eliminação da doença. Os antivirais de ação direta tornam possível o transplante de órgãos sólidos de doadores positivos para hepatite C contribuindo para redução do tempo na lista de espera⁵.

Hepatite D

A infecção é causada por um vírus de RNA (HDV) e é frequentemente definido como um subvírus. A transmissão ocorre semelhante ao HBV e pode ocorrer junto com a infecção do HBV, uma coinfeção, ou em infecções crônicas pelo HBV, uma superinfecção. Esta geralmente determina um pior prognóstico com deterioração clínica progressiva, cirrose e hepatocarcinoma. O HDV não tem ação hepatotóxica quando expresso isoladamente, portanto a prevenção para hepatite D se baseia na prevenção e manejo da infecção pelo HBV. O único tratamento disponível para hepatite D é o interferon, com altas taxas de recidiva após a conclusão da terapia⁷.

Hepatite E

A hepatite E é causada por um vírus RNA (HEV) da família Hepeviridae. A transmissão ocorre através da via fecal-oral ou zoonótica pela ingestão de carne crua ou mal cozida. Geralmente causa hepatite aguda e autolimitada. Foram notificados casos de hepatite E crônica em pacientes imunossuprimidos. Geralmente é assintomático. Se sintomático tem período de incubação de 2 a 10 dias, seguido de sintomas inespecíficos como náusea, vômito, anorexia e fadiga. Causa também hepatite aguda e autolimitada, com presença de icterícia e elevações acentuadas de TGO e TGP. Em gestantes os casos são mais graves com insuficiência hepática fulminante em 20% dos casos infectados, principalmente no terceiro trimestre. A prevenção é focada na melhoria da higiene. O tratamento do quadro agudo é de suporte e do quadro crônico com redução da imunossupressão e, ocasionalmente, com uso da ribavirina⁵.

Doença hepática alcoólica

A doença hepática alcoólica é a principal causa de morte relacionada ao álcool. A hepatite alcoólica manifesta-se geralmente entre a quarta e quinta década de vida e apresenta alta taxa de mortalidade, sendo em 5 anos de 56%. Estudos mostram aumento do risco para hepatite alcoólica e cirrose se consumo de álcool maior que 30 a 60g por dia. O risco de desenvolvimento de doença hepática alcoólica grave em mulheres ocorre com ingestão diária de 20 a 40g de álcool, enquanto que nos homens parece ser de 60 a 80g. Outros fatores de risco para a doença grave são desnutrição, obesidade e outras doenças hepáticas concomitantes, mais significativamente a hepatite C.

O álcool é metabolizado nos hepatócitos pela álcool desidrogenase em acetaldeído, um composto tóxico com meia-vida curta, e, posteriormente, pela acetaldeído desidrogenase em acetato. Ambas enzimas ficam saturadas se níveis de álcool acima de 3 a 4 doses e desencadeiam vias alternativas, incluindo o sistema citocromo P4502E1. Após altas doses repetidas de álcool, há regulação positiva do CYP2E1 causando metabolismo acelerado. O álcool tem hepatotoxicidade direta causando colestase, recrutamento e ativação de células inflamatórias. A presença contínua destes fatores geram vias antiinflamatórias ineficazes, resultando na ativação de células estreladas persistentes que evoluirá para fibrose e cirrose alcoólica.

O diagnóstico é feito pela apresentação clínica, dados laboratoriais, imagem e biópsia. A clínica geralmente é composta por sintomas típicos como icterícia, hepatomegalia, febre, dor abdominal, distensão ou plenitude, sangramentos gastrointestinal e alterações no estado mental.

Os exames laboratoriais iniciais incluem hemograma completo, testes de função hepática (coagulograma, bilirrubinas totais e proteínas totais), INR, GGT, transferrina e sorologias para hepatites virais. AST e ALT geralmente são inferiores a 300 e AST normalmente é superior a ALT com 70% dos pacientes apresentando relação AST/ALT maior que 1,5. Outros achados são bilirrubinas superiores a 5 mg/dl, INR e GGT elevados, albumina reduzida, anemia, leucopenia, linfocitopenia e trombocitopenia. A imagem pode incluir ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, demonstrando hepatomegalia, esteatose ou evidência de cirrose. Estudos com fluxo de Doppler da artéria hepática também são úteis. A biópsia hepática deve ser realizada em pacientes com hepatite alcoólica e os achados variam de acordo com o estágio da doença.

As complicações são graves e incluem encefalopatia, lesão renal aguda, síndrome hepatorenal e infecções. Escores são usados para avaliar a gravidade da doença. Uma pontuação MELD de sódio (avalia concentração de bilirrubina, creatinina e INR) de 21 implica probabilidade de mortalidade em 90 dias de 20%. O escore de Maddrey é o sistema de pontuação mais amplamente utilizado, sendo doença grave pontuação acima de 32 com mortalidade de 30 a 60% e não grave abaixo de 32 com mortalidade prevista de 10%. Os pacientes graves, > 32 , devem iniciar tratamento com corticosteroides. O escore de Lille é utilizado para avaliar a resposta dos pacientes ao tratamento com esteróides ao utilizar idade, albumina, TP e bilirrubina no dia 0 do tratamento e no dia 7 do tratamento avalia presença ou ausência de insuficiência renal e alteração da bilirrubina. Se $< 0,45$ está associado a mortalidade de 15% em 6 meses, já uma pontuação de 0,45 ou superior indica mortalidade de 75%. Após o tratamento com corticosteroides, se pontuação 0,45 ou superior no dia 7 indica falta de resposta aos esteróides.

O tratamento se baseia na cessação do consumo de álcool. A hepatite alcoólica moderada é definida como AST elevado, relação AST/ALT $> 1,5$, bilirrubina aumentada e MELD < 19 se presença de consumo excessivo de álcool e excluídas outras causas de hepatite. Não há tratamento específico para doença hepática alcoólica moderada atualmente. Os pacientes devem ser orientados do risco de desenvolvimento de fibrose e cirrose, principalmente mulheres que desenvolvem a doença crônica em períodos e doses mais curtas de uso de álcool em comparação aos homens, mesmo após cessar o consumo. Já a hepatite alcoólica grave é definida pelo Maddrey > 32 e/ou MELD > 20 . São pacientes que precisam de hospitalização e de cuidados intensivos e o tratamento padrão envolve Prednisolona, devendo avaliar escore de Lille no dia 7 do tratamento. Deve ser evitado em pacientes com encefalopatia hepática, sangramento gastrointestinal agudo recente e infecção estabelecida ou suspeita⁸.

Esteatohepatite não alcólica

A esteatohepatite metabólica (MASH) é uma representação grave da esteatose hepática metabólica (EHM). É definida pela presença de inflamação do fígado e lesão de hepatócitos pelo acúmulo de gordura e está associada à variados distúrbios metabólicos com obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, diabetes mellitus e falta de atividade física. Há quatro fases: a fase 1 é caracterizada pela esteatose simples e é benigna; com a evolução, na fase 2 há presença de inflamação e balonismo (MASH); já na fase 3, a inflamação persistente resulta em fibrose hepática e, com o tempo, pode evoluir para cirrose hepática. A apresentação clínica nas fases iniciais são inespecíficas, como fadiga, dor abdominal e cansaço, resultando em diagnóstico tardio com uso de técnicas invasivas como biópsia hepática, padrão ouro para diagnóstico. O diagnóstico histológico de MASH também pode ser definido pelo escore de atividade da doença hepática gordurosa não alcólica, caracterizado por esteatose, inflamação e balonismo de hepatócitos representando uma medida de atividade da doença. Devido à natureza complexa e heterogênea da esteatohepatite metabólica, não há tratamento específico, no entanto existem diversos estudos para definir uma terapia efetiva. A prevenção com dieta adequada e atividade física devem ser estimulados, do mesmo modo que na hepatite C, trata-se de enfermidade habitualmente anictérica, a icterícia poderá estar presente somente nas fases finais de evolução de um fígado cirrotizado, denunciando importante insuficiência hepática.

Doença de Wilson

A doença de Wilson é uma doença genética, com caráter autosômico recessivo, do metabolismo do cobre devido a mutações do gene ATP7B. Esta alteração resulta em acúmulo de cobre no fígado, sistema nervoso central, córneas, rins e demais tecidos pela incapacidade de incorporação do metal à ceruloplasmina, uma glicoproteína de transporte, e de excretação na bile. O paciente portador da doença apresenta-se com uma associação entre doença hepática, neurológica e oftalmológica, sendo que alguns dos casos apresentam sintomas psiquiátricos associado. Os sintomas neurológicos apresentados geralmente são disartria, tremor postural, distonia, parkinsonismo, ataxia, coreia e convulsões. Os psiquiátricos são mais raros, sendo o comportamento incongruente, irritabilidade, mudança de personalidade e depressão os mais prevalentes. As alterações hepáticas apresentadas incluem icterícia, neste caso em formas agudas ou fases finais de cirrotização hepática, aumento de aminotransferases, trombocitopenia, coagulopatia, esplenomegalia e varizes esofágicas. Além disso, também visualiza-se aspectos

oftalmológicos como anéis de Kayser-Fleischer (85 a 90% dos casos) e catarata de girassol. Por ser uma doença com fenótipo variável, atrasos no diagnóstico são comuns, no entanto o diagnóstico precoce tem forte impacto, uma vez que há tratamento específico. Inicialmente, solicita-se hemograma completo, testes de função hepática, ceruloplasmina sérica e cobre em coleta de urina de 24 horas. Solicita-se exame de fundo de olho quando a ceruloplasmina sérica está baixa, o exame de imagem neurológico está alterado ou se há alta suspeita da doença de Wilson. Na ressonância magnética, é possível observar anormalidade de sinal hiperintenso nos gânglios da base, tálamo e/ou tronco cerebral em sequência ponderadas em T2, característica da doença de Wilson e presente em cerca de 90% dos pacientes com sintomas neurológicos. O tratamento é baseado em agentes quelantes de cobre que aumentam a excreção urinária. Os agentes mais utilizados atualmente são Penicilamina, Trientina e Zinco, sendo a Penicilamina a droga de escolha no tratamento inicial que atua promovendo a excreção urinária de cobre. Alguns pacientes podem apresentar piora dos sintomas neurológicos ou psiquiátricos logo após o início do tratamento. O acompanhamento do manejo deve ser feito através da dosagem de cobre urinário de 24 horas. Nos pacientes que evoluem com insuficiência hepática grave, o transplante hepático é a única forma de tratamento^{10,11}.

Hepatites autoimunes

As hepatites autoimunes (HAI) são doenças crônicas imunomediadas e bastante heterogêneas baseadas em células T CD4 e CD8 autorreativas. Apresenta grande variação clínica, podendo ter início agudo ou crônico e insidioso. Tem maior prevalência em mulheres de meia-idade em todos os grupos étnicos. O diagnóstico é baseado em anormalidades histológicas (hepatite de interface), alterações laboratoriais (aumento de enzimas hepáticas e aumento de IgG), resultados positivos de autoanticorpos definidores da doença (anticorpos antinucleares e anticorpos anti-músculo liso) e exclusão de outras doenças hepáticas. O diagnóstico histológico depende da realização de biópsia hepática que evidenciará grânulos hialinos de células de Kupffer, proeminência de células plasmáticas em tratos portais e predominância relativa de células plasmáticas sobre a inflamação linfocítica. Também há presença de necrose centrolobular. As hepatites autoimunes não tem apresentação clínica característica. A HAI de início agudo pode ser sem patologia hepática crônica associada ou uma exacerbação aguda da HAI crônica e as características sorológicas estão frequentemente ausentes, o que dificulta e atrasa o diagnóstico. Em suas formas agudas o quadro apresentado pelos pacientes assemelham-se aos de uma hepatite aguda viral com aparecimento de icterícia

O tratamento deve ser baseado em aliviar os sintomas e em seguida controlar a inflamação hepática até à remissão histológica para prevenir a progressão da doença até formação de fibrose. Deve-se considerar como meta a normalização dos níveis séricos de AST, ALT e IgG. O tratamento de primeira linha se inicia com imunossupressor, isolado ou associação entre corticosteroides e azatioprina¹².

Hemocromatose

A hemocromatose hereditária é uma desordem genética autossômica recessiva definida por uma absorção excessivamente aumentada de ferro oriundo da dieta devido à uma alteração no metabolismo do ferro, resultando em efeitos tóxicos do mineral no organismo. Pode estar relacionada à mutação do gene HFE, onde há alteração genética da hepcidina, um regulador negativo da homeostase do ferro. A apresentação clínica ocorre com mais frequência em homens, pois a perda mensal de ferro nas mulheres pela menstruação retarda o acúmulo e os sintomas tendem a aparecer após a menopausa. Os sintomas são dependentes do acúmulo de ferro que ocorre de forma lenta e progressiva por várias décadas e geralmente os pacientes tornam-se sintomáticos entre a terceira e quinta décadas de vida. Os sintomas mais frequentes são fadiga, artralgia ou artrite, dor abdominal, diminuição da libido e perda de peso associados aos sinais clínicos com hepatomegalia, hiperpigmentação da pele, hipogonadismo, esplenomegalia, diabetes melito, cirrose hepática e miocardiopatia com ou sem arritmias. A icterícia poderá estar presente em fases avançadas de fígado cirrotizado, indicando importante insuficiência hepática. O diagnóstico se baseia em duas dosagens consecutivas de altos níveis de saturação de transferrina e de ferritina sérica homens associado a presença de mutação genética C282Y, H63D e S65C (HFE). A saturação de transferrina é o parâmetro laboratorial mais importante para o diagnóstico e geralmente está alterada antes do aparecimento dos sintomas. Também pode ser diagnosticado pela biópsia hepática. É uma doença grave, se não for devidamente tratada pode aumentar a morbidade e induzir à morte. A flebotomia terapêutica é a principal forma de tratamento associada a quelantes de ferro. Em pacientes com insuficiência hepática, o transplante de fígado está indicado^{13,14}.

Hepatite medicamentosa

A hepatite medicamentosa ocorre após a exposição do fígado a medicamentos ou outros xenobióticos em indivíduos suscetíveis devido a fatores de riscos genéticos e ambientais.

Estes fatores de risco alteram o metabolismo hepático e a excreção do medicamento, induzindo ao acúmulo e estresse celular, morte celular e ativação de resposta imune, com progressão para lesão hepática. A apresentação clínica é heterogênea e os sintomas incluem febre, náuseas, vômitos, icterícia, colúria, dor abdominal e prurido. O diagnóstico é feito por exclusão de outras etiologias mais frequentes, visto que não há biomarcadores específicos. É suspeitada em indivíduos com aumento de transaminases com ou sem aumento de fosfatase alcalina e de bilirrubinas totais. Na maioria dos casos há melhora espontânea dos sintomas sem precisar de um tratamento ativo. O tratamento deve se basear em suspender o uso do medicamento, uso de drogas específicas contra o agente causador e reconhecimento precoce do paciente que precisará de transplante de fígado. Corticoides é uma opção terapêutica em casos graves¹⁵.

Hepatite isquêmica

A hepatite isquêmica (HI) é caracterizada pela redução do volume de fluxo hepático e/ou conteúdo de oxigênio suficientes para manter os hepatócitos viáveis. Há ocorrência de necrose hepática ao redor das veias centrais, resultando em aumento transitório, rápido e maciço das enzimas hepáticas (AST e ALT) com impacto considerável no prognóstico. Pode evoluir para insuficiência hepática aguda (IHA). Geralmente, a causa mais comum é a insuficiência cardíaca seguida posteriormente pela insuficiência circulatória, como ocorre no choque séptico e na insuficiência respiratória. Porém, a HI pode ocorrer na ausência de quadro hipotensivo ou de estado de choque em 50% dos casos. A fisiopatologia da HI tem origem multifatorial, envolvendo normalmente congestão hepática por insuficiência cardíaca direita, redução do fluxo sanguíneo hepático, hipóxia corporal, lesão de reperfusão pós isquemia ou redução da captação de oxigênio pelos hepatócitos. A incidência na terapia intensiva é de cerca de 2,5%, sendo que já foi relatada até 10% em algumas pesquisas. O paciente pode apresentar dor abdominal em quadrante superior direito, hepatomegalia ou icterícia, podendo ocorrer também encefalopatia associada devido ao quadro predisponente. Os achados laboratoriais mais significantes são aumento dos níveis de aminotransferases e de lactato desidrogenase, atingindo o pico dentro de 24 horas do início do curso da HI. O diagnóstico é majoritariamente clínico e se baseia nos critérios: quadro de insuficiência cardíaca, circulatória ou respiratória; aumento dramático, mas transitório, da aminotransferase sérica; exclusão de outras causas de necrose de células hepáticas, especialmente hepatite viral ou induzida por medicamentos. O tratamento definitivo é baseado na correção da doença predisponente, além de cuidados com as complicações que podem ocorrer, como hiperglicemia, hipoglicemia e síndrome

hepatopulmonar. O prognóstico da HI é ruim, principalmente em casos em que há diagnóstico tardio, sendo que a taxa de mortalidade hospitalar é maior que 50% e a causa mais frequente é a doença de base e não a própria lesão hepática^{16,17}.

Doença Colestática

Colangite Biliar Primária e Colangite Esclerosante Primária

As doenças hepáticas colestáticas autoimunes são raras e são definidas pela lesão inflamatória progressiva dos ductos biliares. A colangite biliar primária (CBP) e a colangite esclerosante primária (CEP) são os principais exemplos e ambas podem evoluir para cirrose secundária. O transplante de fígado é o único tratamento definitivo para estas doenças. A CBP é caracterizada pela destruição crônica de pequenos ductos biliares intra-hepáticos resultando em fibrose e cirrose. Tem maior incidência em mulheres com uma relação 10:1. Na apresentação clínica ocorre fadiga e prurido, principalmente, associado a hiperpigmentação da pele. Osteopenia, osteoporose, hiperlipidemia e deficiências vitamínicas podem ocorrer a longo prazo. Pacientes portadores de CBP podem apresentar outras doenças autoimunes concomitantes, como tireoidite de Hashimoto, síndrome de Sjogren e doença de Raynaud. O diagnóstico é feito pela presença de anticorpos antimitocondriais (AMA) e pelo aumento de fosfatase alcalina 2 ou mais vezes o limite superior da normalidade. O tratamento deve ser feito com ácido ursodesoxicólico (UDCA) e nos casos de insuficiência hepática está indicado o transplante hepático. Na CEP ocorre inflamação e fibrose que causam estenoses biliares multifocais de ductos biliares intra e extra-hepáticos. Existe estreita associação com doenças inflamatórias intestinais (DII), afetando cerca de 2/3 dos pacientes. Tem caráter insidioso e pode ser assintomática, sendo os exames laboratoriais hepáticos alterados os achados mais frequentes no momento do diagnóstico. Quando sintomático há presença de hepatomegalia, esplenomegalia, dor abdominal, prurido, icterícia e fadiga. Diferentes autoanticorpos estão associados, mas nenhum é específico: anticardiolipina, antitiroperoxidase, fator reumatoide e antimúsculo liso. Deve-se suspeitar de CEP com aumento persistente por mais de 6 meses de fosfatase alcalina associado a estenoses do ducto biliar visíveis em colangiopancreatografia por ressonância magnética ou colangiopancreatografia retrógrada. Não há tratamento específico e algumas diretrizes apoiam o uso de UDCA enquanto outras não. Pacientes devem ser submetidos a colonoscopia a cada 5 anos para investigação de DII e câncer de cólon¹⁸.

Outros diagnósticos diferenciais

Outras doenças que também devem ser consideradas no diagnóstico diferencial das síndromes ictericas são as doenças infiltrativas (amiloidose, sarcoidose, tuberculose e linfoma), quadros de sepse e hipoperfusão tecidual, pacientes em uso de nutrição parenteral total, pacientes portadores de doença falciforme com crise hepática e alterações hepáticas em gestantes.

Diminuição da excreção extra-hepática

Colelitíase e suas complicações

Os cálculos biliares são comuns entre a população e geralmente são assintomáticos, mas cerca de 10 a 25% podem apresentar sintomas específicos como cólica biliar e colecistite aguda, e 1 a 2% podem apresentar complicações mais graves. Os fatores de risco que estão mais associados aos cálculos de colesterol são sexo feminino, obesidade, idade acima de 40 anos e rápida perda de peso. A sintomatologia ocorre quando a saída da vesícula biliar está obstruída por um cálculo. O sintoma mais frequente é a cólica biliar, geralmente constante e não descontínua, em epigástrio ou quadrante superior direito, com irradiação para escápula ipsilateral. Pode estar associado a náuseas e vômitos, dispepsia e distensão abdominal. Se a dor persistir e estiver associada a febre, taquicardia e inflamação sistêmica, pode ser indicativo de colecistite aguda, uma complicação comum da colelitíase. A colecistite aguda pode ter resolução espontânea ou complicar com mucocele, empiema, colecistite gangrenosa e colecistite enfisematosa. Deve ser tratada precocemente com colecistectomia videolaparoscópica (CVL). A colecistite crônica também pode ocorrer após episódios frequentes de dor biliar associado a fases de inflamação que induzem a fibrose. A colangite aguda pode ocorrer se houver infecção bacteriana. Complicações menos frequentes são a síndrome de Mirizzi (compressão do ducto hepático comum por cálculo presente no infundíbulo), fístulas colecistoentéricas e risco de transformação maligna em associação com colecistite crônica. A coledocolitíase pode ser uma complicação da colelitíase pela migração de cálculos da vesícula biliar ou pode ser primária, com cálculos formados diretamente na árvore biliar. O tratamento é baseado em CPRE pré-operatória seguida de colecistectomia videolaparoscópica (CVL), CVL e CPRE intra-operatória, e por fim CVL com CPRE pós-operatória. O diagnóstico de colelitíase deve ser realizado por imagem através de

ultrassonografia e o tratamento cirúrgico com colecistectomia videolaparoscópica está indicado¹⁹.

Tumor periampular

A neoplasia periampular é composta por um grupo heterogêneo de tumores na região periampular. Esta região consiste na ampola de Vater, ducto biliar comum distal, segunda porção do duodeno e cabeça do pâncreas. Tem pico de incidência na sétima década de vida e acometem mais o sexo masculino. A apresentação clínica pode ser precoce pela presença de icterícia e prurido devido à obstrução das vias biliares, também podendo estar associado a perda de peso, prostração, pancreatite, sintomas dispépticos e dor abdominal. Os sintomas variam de acordo com a origem histológica e as neoplasias de origem pancreáticas são mais agressivas. O tratamento para os tumores ressecáveis é cirúrgico através da cirurgia de Whipple e papilectomia endoscópica. A primeira apresenta morbidade considerável (27% a 52%) e a segunda morbidade menor (19% a 33%). A drenagem biliar pré-operatória pode ser realizada¹⁹.

Outros diagnósticos diferenciais de obstrução da drenagem biliar extra-hepática que devem ser considerados são atresia biliar extra-hepática, pancreatite aguda e crônica e infecções parasitárias.

Hiperbilirrubinemia não conjugada

Excesso de produção de bilirrubina

Anemia hemolítica autoimune

A anemia hemolítica autoimune (AIHA) é uma hemólise adquirida causada pela ação do sistema imunológico contra os próprios antígenos eritrocitários. Ao diagnosticar anemia, deve-se diferenciar se apresenta hemólise através de parâmetros laboratoriais: anemia normo/macrocítica, aumento de reticulócitos, aumento de bilirrubina não conjugada, aumento de lactato desidrogenase (LDH), haptoglobina reduzida e esfregaço de sangue com policromasia ou esferócitos/aglutinação. Uma vez confirmada a hemólise, inicia-se a investigação para identificar se apresenta causa imune. Esta investigação é realizada principalmente pelo teste direto de antiglobulina (DAT), demonstrando ligação entre IgG e/ou complemento às membranas dos glóbulos vermelhos. Também podem ser de classe IgM ou IgA. Após identificação de DAT positivo, causas mais frequentes devem ser consideradas: reação transfusional tardia, hemólise autoimune após transplante de órgão sólido ou células-tronco alogênicas, hemólise imunológica induzida por medicamentos ou doença hemolítica do recém-nascido. Também deve-se excluir positividade do DAR por infecções crônicas, distúrbios renais

e após terapias medicamentosas. Caso todas as alternativas forem descartadas, um diagnóstico de AIHA poderá ser feito. O tratamento da AIHA deve ser baseado em tratar a causa subjacente e realizar profilaxia com ácido fólico e para tromboembolismo venoso²⁰.

Conjugação prejudicada

Síndrome de Gilbert

A síndrome de Gilbert é uma desordem genética por mutação no gene UGT1A1 em que ocorre aumento benigno e isolado das bilirrubinas devido à deficiência de conjugação da bilirrubina com ácido glicurônico no fígado pela enzima glucuronil transferase. A doença tem maior prevalência em mulheres (relação 3:1). A apresentação clínica é composta por hiperbilirrubinemia não conjugada leve, assintomática, presente geralmente em adultos jovens durante exames laboratoriais de rotina. O diagnóstico é feito por exclusão de outras causas de hiperbilirrubinemia. Deve-se realizar revisão dos registros de exames laboratoriais prévios do paciente (para comparar os valores), excluir uso de xenobióticos (podem desencadear aumento de bilirrubina não conjugada isolada) e avaliar história familiar (presença de síndrome de Gilbert em outro membro da família). O diagnóstico diferencial deve ser feito com anemia hemolítica ou doença hepática crônica subjacente e deve-se solicitar hemograma completo, enzimas hepáticas e exame de ultrassonografia hepático. Se todos os exames forem normais, exceto pela hiperbilirrubinemia, o paciente deve ser reavaliado em 6 a 12 meses e, caso permaneça sem alterações, é feito o diagnóstico de Síndrome de Gilbert. A síndrome apresenta ótimo prognóstico, no entanto o paciente pode apresentar aumento de prevalência de cálculos biliares pigmentados, maior propensão a risco de toxicidade medicamentosa e depuração prejudicada de ácidos biliares, como o ácido ursodesoxicólico. O portador também apresenta benefícios como proteção contra doenças ateroscleróticas e tendência reduzida de ganhar gordura corporal na fase mais tardia da vida. Por ser uma síndrome assintomática, o tratamento não é requerido e os episódios de icterícia se resolvem espontaneamente²¹.

Síndrome de Crigler-Najjar tipos 1 e 2

A síndrome de Crigler-Najjar é caracterizada por mutações no gene UGT1A1 causando perda total (tipo 1) ou parcial (tipo 2) da atividade da enzima glucuronil transferase resultando em aumento de bilirrubina não conjugada com alto risco de lesão cerebral

irreversível (Kernicterus). No tipo 1, há ausência da enzima, resultando em um quadro mais grave e evoluindo para morte na primeira infância por encefalopatia. O tratamento atual inclui transplante de fígado e fototerapia. No tipo 2, há produção de quantidades moderadas da enzima e há menor chance de evolução para kernicterus e apresenta resposta ao tratamento com Fenobarbital que induz a enzima UDP-glicuronil transferase parcialmente deficiente^{22,23}.

Referências

1. Joseph A, Samant Hrishikesh. StatPearls Publishing; Jaundice. [Internet]. 2023 agosto [Citado 10 nov 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544252/>.
2. Al-Hussaini A, Asery A, Alharbi O. Urinary coproporphyrins as a diagnostic biomarker of Dubin-Johnson syndrome in neonates: A diagnostic pathway is proposed. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2023 [Citado 10 nov 2023]; 29(3):183-190. doi: 10.4103/sjg.sjg_480_22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10358799/>.
3. Morais MB, Machado MV. Benign inheritable disorders of bilirubin metabolism manifested by conjugated hyperbilirubinemia—A narrative review. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2022 [Citado 10 nov 2023]; 10(7):745-753. doi: 10.1002/ueg2.12279. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9486497/>.
4. Miguères M, Lhomme S, Izopet J. Hepatitis A: Epidemiology, High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment. *Viruses* [Internet]. 2021 [Citado 10 nov 2023]; 13(10):1900. doi 10.3390/v13101900. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8540458/>.
5. Odenwald MA, Paul S. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022 [Citado 10 nov 2023]; 28(14):405–1429. doi 10.3748/wjg.v28.i14.1405. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9048475/>.
6. Kramvis A, Chang KM, Dandri M, Farci P, Glebe D, Hu J, Janssen HLA et al. A roadmap for serum biomarkers for hepatitis B virus: current status and future outlook. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 [Citado 10 nov 2023]; 19(11):727–745. doi 10.1038/s41575-022-00649-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9298709/>.
7. Miao Z, Xie Z, Ren L, Pan Q. Hepatitis D: advances and challenges. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2022 [Citado 10 nov 2023]; 135(7):767–773. doi 10.1097/CM9.0000000000002011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9276264/>.
8. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2019 [Citado 10 nov 2023]; 54(4):408–416. doi 10.1093/alcalc/agz036. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6671387/>.
9. Fraile JM, Palliyil S, Barelle C, Porter AJ, Kovaleva M. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) – A Review of a Crowded Clinical Landscape, Driven by a Complex Disease. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2021 [Citado 10 nov 2023]; 15:3997–4009. doi 10.2147/DDDT.S315724. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8473845/>.

10. Członkowska A, Tarnacka B, Litwin T, Gajda J, Rodo M. Wilson's disease—cause of mortality in 164 patients during 1992–2003 observation period. *Journal of Neurology* [Internet]. 2005 [Citado 10 nov 2023]; 252:698–703. doi <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0720-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-005-0720-4>.
11. Sôcio S de A, Ferreira AR, Fagundes EDT, Roquete MLV; Penna FJ. Doença de Wilson em crianças e adolescentes: como fazer diagnóstico precoce. *Revista Médica de Minas Gerais*. [Internet] 2009 [Citado 19 ago 2022];19:(4 Supl 5): S35-S41. Disponível em: <https://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1124>.
12. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2021 [Citado 10 nov 2023]; 27(1):58–69. doi 10.3350/cmh.2020.0189. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7820207/>.
13. Katsarou MS, Papasavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitamins and Hormones* [Internet]. 2019 [Citado 10 nov 2023];110:201-222. doi 10.1016/bs.vh.2019.01.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S008367291930010X?via%3Dihub>
14. Cançado RD, Chiattonne CS. Visão atual da hemocromatose hereditária. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [Internet]. 2010 [Citado 10 nov 2023]; 32(6) doi 10.1590/S1516-84842010000600011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/YGX8c3fghWkWCDntKCgtxMN/>.
15. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB. et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. [Internet] 2019 [Citado 10 nov 2023]; 5(58). doi 10.1038/s41572-019-0105-0. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0105-0>
16. Waseem N, Chen PH. Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2016 [Citado 10 nov 2023]; 4(3):263–268. doi 10.14218/JCTH.2016.00022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075010/>.
17. Maruyama H, Shiina S. Antioxidant therapy on ischemic hepatitis: here we are and where do we go?. *Hepatol Int* [Internet]. 2020 [Citado 10 nov 2023]; 14(4):456-459. doi 10.1007/s12072-020-10044-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347529/>.
18. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, Cataldo I, Covelli C, Mangia A, Guido M. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica* [Internet]. 2021 [Citado 10 nov 2023];113(3):113(3): 170–184. doi 10.32074/1591-951X-245. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8299325/>.
19. Cianci P, Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2021 [Citado 10 nov

- 2023];27(28):4536–4554. doi 10.3748/wjg.v27.i28.4536. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8326257/>.
20. Lucena GCM, Barros RA. Drenagem biliar pré-operatória na neoplasia periampular - uma revisão sistemática. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo) [Internet]. 2018 [Citado 10 nov 2023]; 31(02) doi 10.1590/0102-672020180001e1372. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/BKbyPPfxYNjyz7kPrgMQLhn/?lang=pt>
 21. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2018 [Citado 10 nov 2023]; 2018(1):382–389. doi 10.1182/asheducation-2018.1.382. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6246027/>.
 22. Vítek L, Tiribelli C. Gilbert’s syndrome revisited. Journal of Hepatology [Internet]. 2023 [Citado 10 nov 2023];79:1049-1055. doi 10.1016/j.jhep.2023.06.004. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(23\)00421-X/fulltext#tbl1](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(23)00421-X/fulltext#tbl1)
 23. Iansante V, Mitry R, Filippi C, Fitzpatrick E, Dhawan A. Human hepatocyte transplantation for liver disease: current status and future perspectives. Pediatric Research [Internet]. 2018 [Citado 10 nov 2023];83:232–240. doi <https://doi.org/10.1038/pr.2017.284>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/pr2017284>
 24. Besa S, Calvo CI, Harris PR. Evolución prolongada en síndrome de Crigler-Najjar tipo I. Revista médica de Chile [Internet]. 2014 [Citado 10 nov 2023];142. doi 10.4067/S0034-98872014000100017. Disponível em: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014000100017

PANCREATITE

*Maria Eduarda Faria Coelho Costa, Maria Laura Resch Ribeiro Maglioni e Mário Benedito
Costa Magalhães.*

Resumo

Pancreatite é uma doença advinda da inflamação do pâncreas. As causas podem ser por múltiplos fatores, sendo os mais frequentes a colelitíase e etilismo, os quais geram uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica. Esse distúrbio pode ser dado de forma aguda com a destruição do parênquima ou de forma crônica, sendo esta irreversível e culminando com a destruição do pâncreas exócrino relacionado à fibrose. Geralmente associada à disfunção orgânica importante e/ou presença de complicações locais (necrose, abscesso ou pseudocisto). Na fase aguda, os sinais e sintomas apresentam-se de maneira variada e com diferentes achados clínicos, porém, na fase crônica os sintomas de todas as causas se convergem para dor abdominal, esteatorreia, diabetes, perda de peso, desnutrição e falência pancreática. O diagnóstico é clínico e laboratorial, marcados pelo início repentino de epigastralgia, elevação da amilase e lipase séricas e por imagens, como a tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste. A base do tratamento é o suporte clínico, já que ainda não há tratamento específico para a pancreatite. Nos casos crônicos, o tratamento da pancreatite é essencialmente baseado no controle da dor e, quando necessária, na abordagem endoscópica e na intervenção cirúrgica.

Introdução

O pâncreas é uma glândula acessória da digestão, alongada, retroperitoneal, situada sobrejacente e transversalmente aos corpos das vértebras L I e LII (o nível do plano transpilórico) na parede posterior do abdome. Situa-se atrás do estômago, entre o duodeno à direita e o baço à esquerda. O mesocolo transversal está fixado à sua margem anterior¹.

Figura 1 - Anatomia do pâncreas

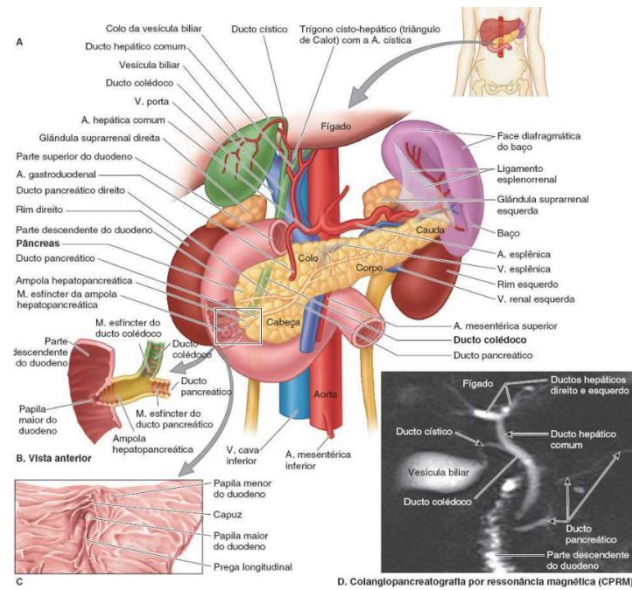


Figura 5.59 Baço, pâncreas, duodeno e ductos biliares. A. Relações do baço, pâncreas e ductos biliares extra-hepáticos com outras vísceras retroperitoneais. B. Entrada do ducto colédoco e do ducto pancreático no duodeno através da ampola hepatopancreática. C. O interior da parte descendente do duodeno mostra as papilas maior e menor do duodeno. D. Estrutura do tecido acinar (produtor de enzima). A fotomicrografia do pâncreas mostra ácinos secretores e uma ilhotas pancreática.

Fonte: Moore, 2014

Este órgão produz: secreção exócrina (suco pancreático produzido pelas células acinares) que é liberada no duodeno através do ducto pancreático e do ducto acessório e secreções endócrinas (glucagon e insulina, produzidos pelas ilhotas pancreáticas [de Langerhans]) que passam para o sangue. Para fins descritivos, o pâncreas é dividido em quatro partes: cabeça, colo, corpo e cauda.

Dado isso, observa-se que a cabeça e o corpo do pâncreas são retroperitoneais e o ducto pancreático principal se inicia na cauda e caminha na direção da cabeça, recebendo os ductos interlobulares. Por fim, na porção inferior da cabeça o ducto pancreático se encontra com o ducto colédoco.

Epidemiologia

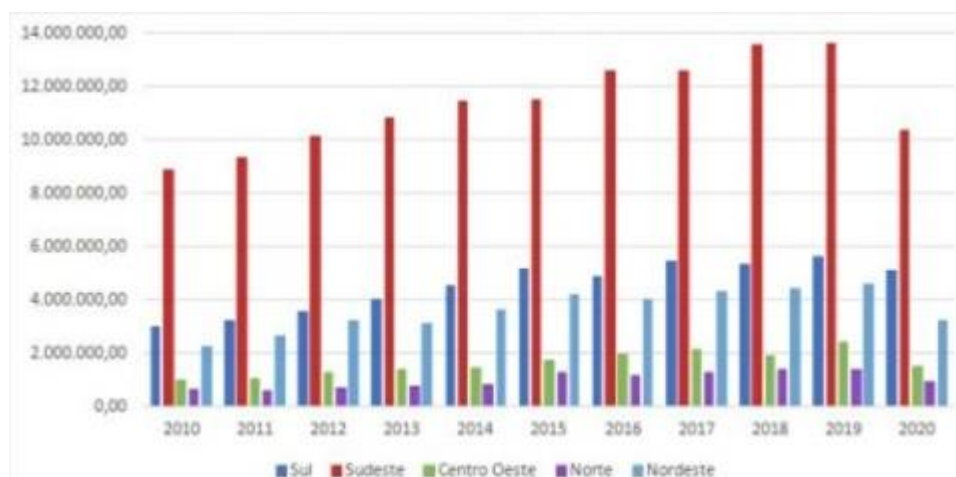
A pancreatite apresenta uma mortalidade de 5% dos pacientes, considerando que nos casos graves, associados com necrose infectada, esse número evolui para 30% de risco.² Nos últimos anos, observa-se um aumento crescente na incidência da pancreatite aguda (PA), em muito justificada pela alta do consumo de álcool, incremento nos casos de pancreatites biliares numa população cada vez mais obesa e idosa e pela melhora dos métodos diagnósticos. Diversas outras causas estão relacionadas com o surgimento de PA, dentre elas hipercalcemia,

hipertrigliceridemia, pós colangiografia endoscópica retrógrada (CPRE), medicamentos e trauma².

No Brasil foram 32.659 internações hospitalares, 1.694 óbitos e quase 26 milhões de reais gastos com pancreatite aguda e outras afecções do pâncreas durante o ano de 2017³.

O ano de 2018 destacou-se como maior número de casos, em contrapartida o ano de 2020 caracterizou-se como inferior no total de números de internações por pancreatite aguda, foram avaliados também as seguintes variáveis, faixa etária, sexo e etnia/raça mais acometidas entre 2010 a 2020. A escassez de artigos relacionados a dados epidemiológicos da P.A influencia no tratamento e prevenção da doença. As macrorregiões Sul e Sudeste são as mais acometidas por casos de incidência de P.A tendo em vista que é maior consumidora alcoólica, sendo uma das principais causas dessa enfermidade⁴.

Gráfico 1 - Total de casos de pancreatite aguda nas macrorregiões do Brasil de 2010 a 2020



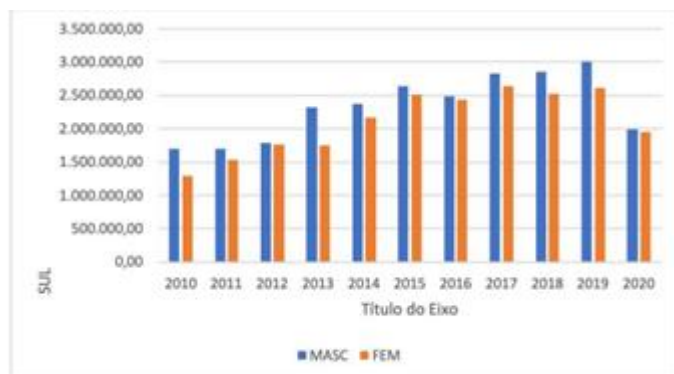
Fonte: Revista Eletrônica, Estácio Recife.

Ao avaliar a quantidade de óbitos relacionados às doenças pancreáticas no período de 2010 a 2020, o ano de 2020 foi o com o maior número de óbitos por Pancreatite Aguda nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, com um total de 887 na região Sudeste e 353 na região Sul, conforme mostra a figura 06. Provavelmente, o fator que desencadeou esse aumento de mortes no ano de 2020 foi a pandemia da covid-19, considerando que as pessoas acometidas por P.A possivelmente procuraram em menor proporção os serviços de urgência hospitalar por receio de contrair a doença que matou mais de 500 milhões de pessoas no Brasil⁴.

Os casos de P.A segundo o sexo demonstram quantitativamente maiores para o sexo masculino comparado ao sexo feminino nos últimos 10 anos. Isso ocorre, pois os indivíduos do

sexo masculino são os maiores consumidores de álcool e apresentam um descuido maior pela saúde em relação às mulheres⁴.

Gráfico 2 - Total de casos de PA segundo sexo e ano de atendimento na região Sul do Brasil.



Fonte: Revista Eletrônica, Estácio Recife.

É notório o aumento de casos a partir da faixa etária entre 20 a 29 anos no Sul e no Sudeste, sendo esse grupo o mais acometido pela Pancreatite Aguda.

Etiologia

A identificação do fator etiológico responsável pela pancreatite aguda é capital no seu tratamento já que este pode determinar o tratamento e sua eliminação pode levar à resolução do quadro ou prevenção de um novo episódio. Em torno de 75% dos casos são causados por colelitíase ou abuso de álcool⁵.

Colelitíase

É a causa mais comum de pancreatite aguda. De 3% a 7% dos pacientes com litíase biliar desenvolvem quadro de pancreatite aguda. Duas teorias foram desenvolvidas para explicar essa causa: a obstrução da papila, pela presença de cálculo ou pelo edema secundário ao trauma de sua passagem pela papila, levaria ao refluxo de bile para o ducto pancreático através de um “canal comum” denominada Opie 1; ou ocorreria obstrução dos ductos pancreáticos diretamente pelo cálculo, sem refluxo biliar, conhecida como Opie 2, o que leva ao desenvolvimento da pancreatite aguda. Acredita-se que a captação destes sais pelas células acinares pancreáticas leve ao aumento do cálcio citoplasmático que, por sua vez, age em vários alvos intracelulares, tais como as mitocôndrias, cujo resultado é necrose celular⁵.

Álcool

O uso crônico de álcool é uma das principais causas tanto da forma aguda quanto crônica da pancreatite. Vários mecanismos foram propostos, tais como espasmo do esfíncter de Oddi, obstrução de ductos pancreáticos pela precipitação de proteínas no ducto pancreático com formação de plugues, ativação de zimogênios pancreáticos e resposta secretiva exagerada pancreática à colecistoquinina (CCK)⁵.

Hipertrigliceridemia

Deve ser suspeitada quando o nível sérico acima de 1000mg/dL. A dosagem de triglicerídes deve ser solicitada para pacientes com quadro clínico compatível com pancreatite aguda sem outra causa óbvia e ainda nos primeiros dias de evolução devido a rápida queda dos níveis séricos⁵.

Autoimune

A pancreatite autoimune tem característica clínica. Apesar de possuir quadro subagudo, assemelha-se aos encontrados na pancreatite crônica, tais como dor abdominal de leve a elevação discreta da amilase e lipase⁵.

Pós-CRPE

A PA também pode ser observada como uma complicação comum da CPRE. No entanto, considerando a elevação da amilase assintomática, o caso é associado a dor abdominal típica e elevação sérica de amilase ou lipase em pelo menos três vezes⁵.

Hereditariedade

Nesse caso, a pancreatite tem caráter autossômico dominante com penetrância variável. A mutação pode ocorrer nos genes SPINK1, CFTR (gene da fibrose cística) e, principalmente, no gene PRSS1, o qual desencadeia em uma conversão antecipada do tripsinogênio e autodigestão pancreática. Tal fato pode ser observado em casos reincidentes na

infância e que desenvolvem para um caso crônico. A pancreatite hereditária quando associada a fatores de risco aumenta o risco de evoluir para câncer pancreático⁵.

Fisiopatologia

A patogênese da pancreatite aguda é multifatorial. Os principais eventos incluem a ativação intracelular de zimogênios (precursores enzimáticos inativos), liberação de citocinas inflamatórias e comprometimento vascular⁶.

Teoria centrada na tripsina

A pancreatite aguda resulta inicialmente da ativação prematura do tripsinogênio em tripsina. A resposta dos ácinos pancreáticos à ativação do tripsinogênio parece ser a rápida indução da morte celular, e essa pode ser uma resposta primariamente protetora. No entanto, quando esta resposta protetora é superada, como na pancreatite aguda induzida por caeruleína, a morte celular resultante da ativação prematura de tripsinogênio é responsável pela lesão pancreática precoce durante a pancreatite aguda. A conversão patológica de tripsinogênio em tripsina pode ser desencadeada por três fatores: (1) alteração da homeostase do cálcio, (2) co-localização de lisossomos e zimogênios e (3) alteração do pH⁶.

1. O aumento anormal do cálcio pode ocorrer tanto por excesso de influxo quanto por patologia nos mecanismos intracelulares de depuração dependentes de ATP⁶.
2. Nos estágios iniciais da pancreatite aguda, zimogênios pancreáticos estão co-localizados com hidrolases lisossômicas, como a catepsina B, resultando em ativação prematura do tripsinogênio⁶.
3. A secreção fisiológica de grânulos de zimogênio das células acinares leva à acidificação do lúmen pancreático. Quando há um aumento patológico do pH baixo, ocorre ativação do zimogênio e disseminação em espaços intercelulares. Além disso, devido ao feedback negativo que o pH luminal ácido mantém sobre a secreção acinar, a inibição da secreção de bicarbonato por células do ducto influencia a manutenção do pH baixo⁶.

Respostas Inflamatórias

A ativação precoce e sustentada da sinalização inflamatória nas células acinares, que é responsável pela intensa resposta inflamatória local e sistêmica observada na pancreatite aguda. A via do fator nuclear kappa B (NF-kB) é a via de sinalização inflamatória mais bem descrita nas células acinares pancreáticas. A cascata inflamatória é iniciada nas células acinares por ativação de NFkB antes que a resposta imune inata se estabeleça. A interleucina-6 é um mediador fundamental da resposta inflamatória sistêmica em pacientes com AP, determina a síntese de proteínas de fase aguda no fígado e determina o dano tecidual condicionado aos macrófagos. Os neutrófilos são as primeiras células respondentes recrutadas para o local da lesão e contribuem para a ativação do tripsinogênio e progressão para a pancreatite aguda grave. A lesão do tecido associada à ativação imune inata e a infiltração rápida de neutrófilos geralmente são seguidas pelo recrutamento de macrófagos. Na pancreatite aguda leve, a resposta inflamatória é local e autolimitada, enquanto que na SAP desenvolve-se inflamação sistêmica excessivas⁶.

Comprometimento vascular

A pancreatite aguda severa (SAP) está associada ao comprometimento precoce do fluxo sanguíneo pancreático. Na PA leve, o fluxo sanguíneo capilar pancreático aumenta; no entanto, a SAP está associada a uma redução inicial significativa no fluxo sanguíneo capilar, com estase capilar completa observada em quase 40% dos capilares pancreáticos. Nesse caso, as alterações circulatórias não se limitam somente ao pâncreas, sendo também documentadas em outros órgãos, como cólon e íleo, fígado, pulmões, rins, coração e cérebro. Diversas substâncias vasoativas têm sido associadas ao comprometimento microcirculatório da PA, incluindo óxido nítrico, bradicinina, endotelinas e fator ativador de plaquetas (PAF). Desarranjos microcirculatórios são responsáveis pela diminuição da oxigenação do tecido pancreático e dano tecidual, e a gravidade do distúrbio microvascular está positivamente associada à mortalidade⁶.

Quadro clínico

Nos casos de PA o principal sintoma é a dor abdominal, presente em mais de 95% dos pacientes. Geralmente é aguda, de instalação súbita, sem pródromos, localizada na porção

superior do abdome, com irradiação dorsal e de intensidade moderada a forte, apresentando piora com a alimentação ou uso de álcool. Nos casos de etiologia biliar, a dor tende a ser mais localizada no hipocôndrio direito e pode ter início mais gradual, já que se confunde com a cólica biliar. A dor é acompanhada, em 90% dos casos, de náuseas e vômitos, que podem ser incoercíveis⁵.

Somado a isso, o exame abdominal mostra dor em hipocôndrio direito e/ou epigástrico com defesa muscular, mas raramente com descompressão dolorosa. Pode haver distensão abdominal e diminuição da peristalse em decorrência do íleo adinâmico determinado pelo processo inflamatório pancreático. Taquicardia e hipotensão variáveis são decorrentes da hipovolemia secundária ao sequestro de líquido⁵.

Alguns achados são específicos de algumas complicações da pancreatite aguda. Alterações da ausculta pulmonar podem ser indicativas do derrame pleural, comumente à esquerda, que pode acompanhar os casos de maior gravidade. A presença de equimose em flanco esquerdo (sinal de Gray-Turner) ou na região periumbilical (sinal de Cullen) são indicativos de hemorragia retroperitoneal que pode ocorrer em casos de pancreatite grave (Pancreatite Aguda: Etiologia, Apresentação Clínica e Tratamento).

Na pancreatite crônica, ocorrem dor, diarreia e diabetes, porque o pâncreas vai perdendo suas funções exócrinas e endócrinas. A dor aparece nas fases de agudização da doença e tem as mesmas características daquela provocada pela pancreatite aguda⁷.

Por fim, observa-se que a má absorção intestinal é o resultado da insuficiência pancreática exócrina (IPE) e que a esteatorreia e perda de peso são as características mais importantes. A esteatorreia é um sintoma de doença avançada e não ocorre até que a secreção de lipase pancreática esteja reduzida para menos de 10% do normal. Má absorção de lipídios ocorre mais precocemente do que a de outros nutrientes (proteínas e carboidratos), já que a secreção de lipase diminui mais rapidamente do que a secreção de protease e amilase⁷.

Diagnóstico

Os principais exames laboratoriais no diagnóstico da pancreatite são as dosagens de amilase e lipase sérica (ambas possuem alta sensibilidade), aliadas à leucocitose e hiperglicemia moderada, como resultado da resposta inflamatória sistêmica. Entretanto, mesmo nos pacientes com pancreatite aguda, a dosagem de amilase pode estar normal em alguns casos particulares: diagnóstico tardio, já que os níveis de amilase tendem a se normalizar após alguns dias de

evolução; hipertrigliceridemia; e surtos de agudização de pancreatite crônica em decorrência de insuficiência do parênquima pancreático cronicamente inflamado⁵.

A dosagem da lipase sérica é considerada o exame laboratorial primário para o diagnóstico de pancreatite, já que apresenta alta sensibilidade e especificidade e se mantém elevado por vários dias, superando assim a dosagem de amilase como exame diagnóstico⁵.

Um dos marcadores mais utilizados é a dosagem de proteína C reativa. Utilizando o valor de corte de 150mg/l, apresenta sensibilidade e especificidade de, aproximadamente, 80% quando dosado após 48h do início do quadro clínico. Outros marcadores que também podem ser utilizados são a procalcitonina sérica, interleucina-6, interleucina-8, fosfolipase A2, peptídeo ativador do tripsinogênio urinário e elastase leucocitária.

Há também uma elevação discreta das transaminases. Caso tenha elevação significativa de ALT (acima de 150 UI/l), a etiologia biliar deve ser fortemente suspeitada⁵.

Diagnóstico diferencial

A tomografia computadorizada helicoidal é o exame central na avaliação da pancreatite aguda, considerada como padrão ouro para o diagnóstico. Sua realização está indicada nos casos de apresentações graves e nas pancreatites leves que não apresentam melhora após vários dias de tratamento clínico, já que permite a confirmação do diagnóstico, diagnóstico de complicações como necrose pancreática ou coleções e avaliação prognóstica. Os principais achados tomográficos são aumento do órgão, borramento da gordura peripancreática. O uso de contraste venoso permite a identificação de áreas hipocaptantes no parênquima pancreático que são sugestivas de necrose. Acrescenta-se ainda a ressonância magnética (RM) ou a colangiopancreatografia por RM também são alternativas para detectar necrose parenquimal, indicada na avaliação dos casos em que há icterícia associada ou suspeita de coledocolitíase não demonstrada por outros exames ou a ultrassonografia endoscópica que pode ser empregada nos pacientes com contraindicação à realização de colangiorressonância e naqueles em que a ressonância não foi conclusiva. A utilização de classificações nos permite estratificar a severidade da pancreatite aguda, dentre elas: Ranson, APACHE II, BISAP, Glasgow/Imrie, SAPS II e CTSI⁵.

Ranson

A presença de mais de dois critérios define o caso como grave com sensibilidade de 40% a 88%, especificidade de 43% a 90% e valor preditivo negativo em torno de 90%. Como principais desvantagens temos a necessidade de avaliação por 48 horas e a relativa baixa sensibilidade e especificidade. Seu principal valor é na exclusão da presença de pancreatite grave, graças ao seu alto valor preditivo negativo⁵.

Apache II

Tabela 1: Sistema de classificação de gravidade Apache II

A	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura retal (°c)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
PAM (temperatura arterial média)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
FC (frequência cardíaca)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
FR (frequência respiratória)	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Sato2 (saturação de oxigênio)	>499	350-499	200-349		<200				
Sifio2 \geq 0,5 sifio2 \leq 0,5					>70	61-70		56-60	<56
Ph arterial	>7,69	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na (mmol/l)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111

K (mmol/l)	>6,9	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Cr (mg/dl)	>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematócrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Global de leucócitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1

Soma de pontos (A) = 0 a 4 pontos por cada item, consoante valores

ESCALA DE COMA DE GLASGOW (B)	ÍNDICE DA IDADE (C)
Avaliação da abertura ocular/ Avaliação da resposta verbal/ Avaliação da resposta motora	<45 anos: 0 pontos
	45-64 anos: 2 pontos
Soma de pontos (B) = 15 – Escala de coma de Glasgow atual	55-64 anos: 3 pontos
	65-74 anos: 5 pontos
	≥75 anos: 6 pontos
CONDIÇÕES CRÔNICAS (D)	

Comorbidades:

Sem história de condições crônicas: 0 pontos

Com história de condições crônicas, se o doente for admitido após cirurgia eletiva: 2 pontos

Com história de condições crônicas, se o doente for admitido por cirurgia de urgência ou por outro motivo: 5 pontos

ESCORE APACHE II = Somatório de A + B + C + D

Fonte: adaptado de Knaus WA EA; Wagner DP, Zimmerman JE, APACHE II, a severity of disease classification system, Crit care Med 1985.

É utilizado na avaliação de gravidade em pacientes críticos. Inclui uma extensa lista de parâmetros fisiológicos e laboratoriais, idade, status neurológico e presença de comorbidades. Valores acima de 8 são muito sugestivos de doença grave. A reavaliação do escore diariamente pode ser utilizada como parâmetro de resposta ao tratamento clínico. A principal desvantagem do APACHE II é sua complexidade e pouca praticidade⁵.

Tratamento

A determinação da gravidade da pancreatite no momento do seu diagnóstico é fundamental no seu tratamento, já que permite a identificação precoce das complicações, a triagem de pacientes para tratamento em Terapia Intensiva e baliza decisões terapêuticas⁵.

O tratamento inicial da pancreatite aguda é clínico e as medidas iniciais não sofreram grandes modificações nas últimas décadas, sendo caracterizadas por: jejum oral, hidratação parenteral, nutrição parenteral e analgesia sistêmica. Ainda hoje discute-se o valor da utilização rotineira de sonda nasogástrica, bloqueadores da secreção gástrica, bloqueadores da secreção pancreática, análogos da somatostatina e antibióticos⁷.

No que tange ao tratamento na fase aguda, como nenhum do tipo curativo está disponível para PA, o tratamento precoce consiste em cuidados de suporte que incluem reanimação fluida adequada e gerenciamento de dor⁶.

O extravasamento de fluido para o terceiro espaço em decorrência da resposta inflamatória pode causar hipoperfusão, hipovolemia e falha do órgão. Para conter essa cascata, é necessária uma reposição fluida adequada. Em pacientes críticos, em geral, os colóides não são uma opção, pois não há evidências para sustentar sua eficácia. A diretriz IAP/APA, portanto, propõe cristalóides na forma de Ringer lactato. A rápida queda da reposição hídrica (10-15mL/kg/h ou a até um hematócrito <35% em 48 horas) piorou significativamente as taxas

de infecções, síndrome do compartimento abdominal, a necessidade de ventilação mecânica e até a mortalidade. Nenhum parâmetro único reflete adequadamente o estado de hidratação, portanto, é aconselhável observar tendências em múltiplos parâmetros. As medidas-alvo incluem uma frequência cardíaca <120/min, uma pressão arterial média entre 64 e 85 mmHg e uma produção urinária de pelo menos 0,5 mL/kg/h⁶.

Em relação a gestão da dor o uso de opióides é considerado adequado para o tratamento. Como a evidência atual é limitada, a dor pode ser gerenciada de acordo com protocolos de dor de última geração em geral. Não há comprovação sobre uma redução de infecção de necrose (peri) pancreática através do uso de profilaxia com antibióticos. Portanto, os antibióticos são apenas indicados quando a infecção é comprovada ou clinicamente suspeita. A utilização de antibióticos é obrigatória quando o médico detecta precocemente os marcadores inflamatórios (procalcitonina e interleucina 6) aumentados que trazem um alto risco de infecção pancreática secundária. É recomendada a profilaxia com antibióticos na pancreatite aguda em pacientes com aumento de leucócitos ou sinais clínicos de sepse (hipotensão, febre, colapso - após ressuscitação adequada)⁶.

Os fármacos Imipenem, clindamicina, piperacilina, fluoroquinolonas e o metronidazol são conhecidos por terem uma penetração adequada de tecidos e propriedades bactericidas em pâncreas necrosado infectado, em contraste com penicilinas, cefalosporinas de primeira geração, aminoglicosídeos e tetraciclina, que são ineficazes na pancreatite aguda. Meropenem tem um espectro tão amplo quanto imipenem na prevenção de complicações sépticas na pancreatite aguda. O uso de antibióticos em infecções pancreáticas deve ser acompanhado com drenagem, cirúrgica ou percutânea⁶.

Ademais, a nutrição enteral pode reduzir a translocação por estimulação a motilidade intestinal, reduzindo o crescimento excessivo de bactérias e, assim, mantendo a integridade intestinal mucosa. Além disso, o momento do início da nutrição enteral também pode ser relevante. Alguns estudos retrospectivos sugeriram que um início precoce da alimentação nasoentérica reduziu significativamente taxas de infecção. Em pacientes com pancreatite leve, a dieta oral normal pode ser retomada quando a dor é diminuída. Acrescenta-se ainda que para evitar a translocação bacteriana, tentativas foram feitas para influenciar a microbiota intestinal usando bactérias probióticas⁶.

Referências

1. Moore, K. L.; Daley II, A. F. Anatomia orientada para a clínica. 7 .ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2014.
2. Abordagem moderna da pancreatite aguda. REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde [Internet]. 2014 [Cited 2022 Aug 24]; Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/7628>
3. DATASUS. Brasília (DF): Ministério da Saúde; [Internet] 2018 [Citado 22 ago 2022]. Disponível em: <http://datasus.gov.br>
4. Mendes HKS, Freire AMD da S, Santos VMR dos, Lima SPS de, Oliveira SRBD. Estudo do perfil epidemiológico das desordens pancreáticas nas capitais dos estados do sul e sudeste do brasil. Anais da XX Jornada de Iniciação Científica; 2021; Recife [Internet]. Recife: Revista Eletrônica Estácio Recife; 2021 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://reer.emnuvens.com.br/reer/article/view/632>.
5. Guimarães-Filho MAC, Maya MCA. Leal PRF, Melgaço A de S. Pancreatite Aguda: Etiologia, Apresentação Clínica e Tratamento. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Aug 22]:1-12. Available from: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9234/7129>.
6. Duarte AS, Roque ABB, Gouveia MA, Pereira JP, Brito APSO, Garcia HCR. Fisiopatologia e tratamento da pancreatite aguda: revisão de literatura. Pará Research [Internet]. 2019 Jul [cited 2022 Aug 24]:1-8. doi 10.4322/prmj.2019.006. Available from: <https://prmjourn.org/article/10.4322/prmj.2019.006/pdf/prmjourn-3-1-e06.pdf>.
7. Colognesi LMSM, Spaziani AO, Freitas CJ de, Matos MV de, Souza KS e, Gabriel AP de O. Pancreatite: uma revisão literária do disponível acerca de sua incidência, etiologia, manifestação clínica, diagnóstico, tratamento da patologia ou suas formas de apresentação. Brazilian Journal of health Review Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, [Internet] 2020 [Citado 19 ago 2022] jul ago,3(4): 7550-7557. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/12788>.

COLANGITE

Amanda Dias Pereira, Stefany Margini Paulini dos Santos e Mário Benedito Costa Magalhães.

Resumo

A colangite, que também é chamada de colangite aguda ou colangite ascendente, é uma inflamação parasitária ou bacteriana do sistema ductal biliar, associada à obstrução parcial ou completa do trato biliar, por cálculos ou estenoses. A síndrome clínica presente nessa patologia é caracterizada por febre, icterícia e dor abdominal, de caráter difuso, em hipocôndrio direito, que se desenvolve devido a estase e infecção do trato biliar¹. A condição pode levar à sepse potencialmente fatal e insuficiência de múltiplos órgãos. Seu diagnóstico é realizado por meio do quadro clínico, associado a exames laboratoriais com achados típicos juntamente a exames de imagem. O tratamento consiste em antibioticoterapia e cuidados de suporte; nos casos graves, é indicada a descompressão endoscópica do ducto biliar por colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) ou cirurgia².

Introdução

A colangite é uma infecção da árvore biliar mais comumente causada por uma obstrução. A maioria dos pacientes apresentam-se com dor em hipocôndrio direito, febre e icterícia, síndrome clínica chamada de tríade de Charcot. Na forma mais grave, conhecida como colangite tóxica ou colangite com sepse, os pacientes podem apresentar sintomas, que quando associados a tríade de Charcot são chamados de pêntade de Reynolds que são hipotensão e a alteração do nível de consciência^{1,3}.

Epidemiologia

A colangite, em cerca de 1% dos casos, apresenta-se como complicação da colelitíase, afetando homens e mulheres na mesma proporção e sendo mais incidente entre os 50 e 60 anos².

Etiologia

As causas mais frequentes de obstrução biliar em pacientes com colangite aguda são cálculos biliares, restrição biliar benigna e malignidades¹. Os cálculos biliares é a etiologia mais comum, uma vez que causam coledocolitíase e obstrução biliar².

A estenose biliar benigna pode ser causada por lesão iatrogênica do ducto biliar, geralmente decorrente de uma lesão cirúrgica durante colecistectomia, pancreatite crônica, lesão biliar induzida por radiação, lesão biliar como complicação de quimioterapia sistêmica ou até mesmo de fator iatrogênico².

A estenose biliar maligna mais comumente surge em decorrência de tumores biliares primários, os chamados colangiocarcinomas, câncer de vesícula biliar primário, câncer ampular, câncer de pâncreas e, raramente, câncer de intestino delgado primário².

Outras causas raras que podem causar a obstrução do ducto e que levam à colangite aguda são: compressão extrínseca do ducto biliar devido a um divertículo periampular duodenal, inflamação secundária à pancreatite aguda ou a síndrome de Mirizzi. Já as causas intrínsecas de obstrução biliar incluem as infecções parasitárias e coágulos sanguíneos¹.

Fisiopatologia

A obstrução das vias biliares diminui a defesa do organismo, o que leva a um distúrbio imunológico e o aumento da colonização bacteriana do intestino delgado. A subida retrógrada das bactérias do duodeno ou do sangue venoso portal para a árvore biliar causa a infecção. O aumento da pressão biliar pela obstrução total ou parcial das vias biliares “empurra” a infecção para os canalículos biliares, veias hepáticas e perilinfáticos, levando à bacteremia¹.

Quadro clínico

O quadro clínico clássico da colangite baseia-se em três sinais e sintomas que são conhecidos como tríade de Charcot, que é composta por febre, icterícia e dor, de caráter difusa, em hipocôndrio direito. Em casos mais graves, o paciente pode apresentar sinais sistêmicos como hipotensão e alteração do nível de consciência. Esses sinais associados à tríade de Charcot são conhecidos como pêntade de Reynolds. Além desses sintomas, o paciente com colangite pode apresentar sintomas inespecíficos como prurido, colúria e acolia fecal^{1,2,3}.

Diagnóstico

O diagnóstico e tratamento devem ser realizados imediatamente, visto que se a intervenção não for realizada no tempo correto, poderá haver evolução para uma infecção aguda, séptica que traz risco à vida. Para isso, utiliza-se da história clínica + achados laboratoriais típicos + exames de imagem².

Em relação a história clínica, a maior parte dos pacientes possuirão mais de 50 anos. Tendo a febre e dor no quadrante superior direito como os principais sintomas, presentes em 65-90% dos casos. Entretanto, em idosos com mais de 60 anos, a febre pode ser ausente. Quadros de icterícia apresentam uma prevalência de 60-70%. Quando presente hipotensão e alteração do estado mental, é indicativo de prognóstico desfavorável devido à gravidade. Quanto à história médica pregressa, é comum cálculos biliares, CPRE prévia, intervenção cirúrgica ou radiológica na árvore biliar e/ou infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em alguns casos, ocorre história atual de fezes acólicas, prurido e icterícia².

No que se refere aos exames laboratoriais, no momento da hospitalização deve-se solicitar: hemograma completo (pode ocorrer aumento de leucócitos), proteína C reativa (pode estar elevada), TFHs (hiperbilirrubinemia, transaminases e fosfatases alcalinas séricas elevados são achados comuns), ureia e creatinina (nos quadros mais graves são encontrados elevados), eletrólitos e magnésio (possivelmente reduzidos), hemocultura (usualmente positivas), coagulograma (pode ocorrer redução de plaquetas e aumento no tempo de protrombina), gasometria arterial (solicitado quando suspeita de sepse sistêmica)².

Quanto aos exames de imagem, ultrassonografia transabdominal (USG) é mandatório para todos os pacientes que apresentam dor no quadrante superior direito e/ou suspeita de colangite. Nos casos em que o USG tenha resultados negativos, porém a clínica seja favorável para colangite, realiza-se uma tomografia computadorizada (TC) com contraste intravenoso (menos em pacientes com alergia ao corante do contraste e é necessário cuidado com portadores de disfunção renal), visto que apresenta detalhes anatômicos da árvore biliar superiores quando comparados a USG. Pacientes com história de doença biliar, prótese biliar permanente ou outros fatores predisponentes devem ser considerados para CPRE precoce para diagnóstico e terapia rápidos. Caso a CPRE não esteja disponível, ou não seja plausível utilizá-la, a colangiografia trans-hepática percutânea pode oferecer uma avaliação direta da árvore biliar².

Critério diagnóstico para colangite aguda

A. Inflamação sistêmica

A-1. Febre ($>38\text{ }^{\circ}\text{C}$) e/ou calafrios

A-2. Dados laboratoriais: evidência de resposta inflamatória (leucócitos $<4 \times 1000/\text{microlitro}$, ou leucócitos $>10 \times 1000/\text{microlitro}$, ou proteína C-reativa $\geq 17\text{ mmol/L}$ [$\geq 1\text{ mg/dL}$]).

B. Coléstase

B-1. Icterícia (bilirrubina total $\geq 34\text{ micromoles/L}$ [$\geq 2\text{ mg/dL}$])

B-2. Dados laboratoriais: testes de função hepática anormais (>1.5 x o limite superior do normal para a fosfatase alcalina sérica, gama-guanosina trifosfato [gama-glutamyltransferase], níveis de aspartato transaminase [AST] e alanina aminotransferase [ALT]).

C. Diagnóstico por imagem

C-1. Dilatação biliar

C-2. Evidência da etiologia nas imagens (estenose, cálculo, stent).

Suspeita diagnóstica: um item em A associado a um item em B ou C4.

Diagnóstico definido: um item em A, associado a um item em B, associado a um item em C4.

Outros fatores úteis para o diagnóstico da colangite aguda incluem dor no quadrante superior direito ou na parte superior do abdome, história de doença biliar, como cálculos biliares, procedimentos biliares prévios e colocação de stent biliar⁴.

Na hepatite aguda, a resposta inflamatória sistêmica evidente é observada com pouca frequência. São necessários testes virológicos e sorológicos quando for difícil obter um diagnóstico diferencial⁴.

Diagnóstico diferencial

Como diagnósticos diferenciais a colangite apresenta: colecistite aguda (sinal de Murphy está positivo em praticamente todos os quadros, enquanto na colangite o paciente apresenta somente dor difusa no quadrante superior direito); úlcera péptica; pancreatite aguda (dor geralmente mais intensa quando comparada a colangite); abscesso hepático; pielonefrite aguda; apendicite aguda; pneumonia lobar inferior direita².

Tratamento

Quando o diagnóstico ainda não for confirmado, mas estiver suspeito, inicialmente deve-se administrar um antibiótico intravenoso de amplo espectro, associado a hidratação venosa e analgesia para controle da dor (morfina, petidina e fentanila). Além disso, após resultado de hemoculturas, se faz necessário estabilizar os parâmetros hemodinâmicos, corrigindo eletrólitos e fatores coagulantes. Já a descompressão biliar terá seu tempo definido de acordo com a gravidade que a doença se apresenta no momento⁵.

Inicialmente realiza aplicação do antibiótico de amplo espectro intravenoso enquanto aguarda resultado das culturas (sanguíneas e biliares), quanto estas saírem, especifica o tratamento. Como a maior parte das bactérias são gram-negativas piperacilina/tazobactam, imipeném/cilastatina ou cefepima associada a metronidazol são utilizados como escolhas iniciais. Quando alergia à penicilina, pode-se utilizar metronidazol associado a ciprofloxacino ou levofloxacino. Quando conseguir a drenagem biliar e houver melhora clínica, considera-se finalizar o ciclo de antibiótico com o uso oral a partir de então. Usualmente será necessário administrar solução salina em bolus e fluidos de manutenção. Além disso, a depender do resultado dos exames, pode ser necessária a correção de potássio e/ou magnésio intravenoso, como também reposição dos fatores da coagulação anormais².

Para melhora clínica é essencial a descompressão e drenagem biliar, a qual pode ser de forma não cirúrgica ou cirúrgica. As não cirúrgicas de emergência (12 a 24 primeiras horas após internação) nos casos em que os pacientes apresentem agravamento do estado clínico mesmo com administração de fluidoterapia intravenosa. Já quando o tratamento com antibióticos + clínico estabilizam o quadro, estes podem ser realizados de 24 a 48 horas após internação. Para colangite ascendente, a CPRE com ou sem esfínterotomia é a terapia de primeira linha. Já em pacientes que não sejam bons candidatos a CPRE ou que não apresentem o resultado desejado após sua realização, a colangiografia trans-hepática (CTP) é a escolha.

Esses dois procedimentos podem ser realizados tanto com o intuito de extração do cálculo do ducto colédoco como para colocação de stent².

Atualmente a descompressão cirúrgica foi largamente substituída pela não cirúrgica, visto que o risco-benefício é superior. Porém quando a drenagem/descompressão biliar não for adequada por meios não cirúrgicos, o paciente pode necessitar de uma coledocotomia com colocação de tubo-T ou colecistectomia com exploração do ducto colédoco².

Referências

1. Maia DEF, Junior MAFR. Manual de condutas básicas em cirurgia. 1. ed. São Paulo: Roca, 2013.
2. BMJ Best Practice. Colangite ascendente. [Internet] 2020 [Citado 20 mar. 2022]. Última atualização: 05 mar 2020. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/345>.
3. Doherty GM. Current diagnóstico e tratamento: cirurgia. 14. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.
4. Kiriya S, Kozaka K, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gabata T, et al. Tóquio diretrizes 2018: critérios diagnósticos e classificação de gravidade de colangite aguda. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2018; 25 (1): 17-30.
5. Toy EC, Liu TH, Campbell AR. Casos clínicos em cirurgia. 4. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2013.

ANEMIAS

Luiz Giovanni Teixeira Rigato, Lucas Miranda de Mello e Dra. Michelle Petrolli Silveira de Souza

Resumo

As anemias representam as doenças do sangue mais frequentes em nosso meio. O termo anemia é definido como a redução da concentração de hemoglobina (Hb) e/ou os números de glóbulos vermelhos, de acordo com a idade, sexo e tensão de oxigênio do ambiente. A hemoglobina é uma proteína encontrada dentro das hemácias, a qual é responsável pelo transporte de oxigênio para todos os tecidos corporais, portanto quando diminuídas causam hipoxia tecidual e deficiência energética. Dentre os principais sintomas destacam-se a astenia, adinamia, mialgia (acúmulo de ácido láctico), alopecia, cefaleia, irritabilidade e sonolência. As anemias podem ter uma série de etiologias diferentes e são classificadas principalmente entre aguda e crônica. Além disso, para uma melhor elucidação diagnóstica da etiologia da anemia, critérios morfológicos baseados nos índices hematimétricos (normocítica/microcítica /macrocítica normocrômica/hipocrômica) e contagem de reticulócitos são empregados. Uma anamnese completa e um exame físico minucioso também são de extrema importância para o diagnóstico. O tratamento da anemia se baseia na correção da causa de redução dos níveis de hemoglobina de acordo com a sua etiologia.

Introdução

Anemia é uma condição na qual a concentração de hemoglobina (Hb) e/ou os números de glóbulos vermelhos são inferiores ao normal e insuficientes para atender às necessidades fisiológicas de um indivíduo. Por definição os limites inferiores de Hb para caracterização de uma anemia são 13 g/dL para homens adultos e 12 g/dL para mulheres não grávidas. Sofre alteração, portanto, em crianças e mulheres grávidas, as quais adotam limites inferiores¹.

A hemoglobina é uma proteína encontrada dentro das hemácias a qual é responsável pelo transporte de oxigênio para todos os tecidos corporais. Sua diminuição pode causar hipoxia tecidual e deficiência energética a qual é responsável pela grande maioria dos sintomas, como por exemplo astenia, adinamia, mialgia (acúmulo de ácido láctico), alopecia, cefaleia, irritabilidade e sonolência².

A anemia é classificada principalmente entre aguda e crônica e pode ter uma série de etiologias diferentes com quadros clínicos semelhantes ou distintos. A causa mais comum de anemia globalmente é a deficiência de ferro, porém outras deficiências nutricionais (folato, vitamina B12 e vitamina A), inflamação aguda ou crônica, infecções parasitárias e condições congênitas ou adquiridas que afetam a síntese de hemoglobina, a produção ou sobrevivência de células vermelhas podem, também, ocasionar a anemia^{1,3}.

Epidemiologia

A prevalência da anemia pode divergir a depender de sua etiologia, do local em que se estuda e das características populacionais como sexo e idade. Segundo dados da OMS de 1993 a 2005, a anemia afeta aproximadamente 24,8% da população (1,62 bilhão de pessoas) globalmente, com os maiores percentuais observados em crianças em idade pré-escolar, gestantes e idosos, respectivamente⁴.

No Brasil os dados são imprecisos e não há levantamento nacional de prevalência da anemia, somente estudos regionais e que refletem alta prevalência da doença, com aproximadamente 4,8 milhões de pré-escolares afetados⁵, o que corrobora os dados levantados pela OMS e demonstram a importância da anemia para a prática clínica.

Etiologia

A anemia possui diversas etiologias e a abordagem de todas foge do escopo deste capítulo. Será discutido, portanto, apenas as principais e mais frequentes causas de anemia.

A causa mais frequente é a deficiência de ferro, denominada de anemia ferropriva. Cujas as principais etiologias são: hipermenorreia, deficiência na absorção do ferro (doença celíaca), ingesta deficiente, gestação, hemodiálise e coletas frequentes de sangue, ancilostomídeos e trinchuri trichiura, perda sanguínea crônica pelo trato gastrointestinal (hemorroida, doença peptica úlcerosa e câncer de cólon)⁶.

Por conseguinte, vem a anemia de doenças crônicas, a mais frequente em pacientes internados em Hospitais Gerais, e suas principais etiologias são:

- Infecções: tuberculose, endocardite bacteriana, abscesso pulmonar, osteomielite crônica, infecção fúngica crônica, infecção viral crônica (HIV)
- Doenças neoplásicas: neoplaisias hematológicas, tumores sólidos

- Doenças inflamatórias: artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculites, doença inflamatória intestinal
- Doença renal: doença renal crônica
- Doença cardíaca: insuficiência cardíaca crônica⁷.
- Outra causa bem comum de anemia é o sangramento agudo, e sua etiologia é autoexplicativa, sendo a anemia causada principalmente pela perda eritrocitária. Há também as anemias hemolíticas, e sua etiologia divide-se entre:
 - Defeitos do eritrócito: doenças da membrana, eritroenzimopatias, hemoglobinopatias, talassemias, hemoglobinúria paroxística noturna.
 - Agressão ao eritrócito: parasitos (malária), venenos e toxinas, microangiopatias/trauma e imunes (anticorpos)⁸.

Por fim está a anemia megaloblástica, resultante da deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico e relacionada principalmente a alteração no processo de absorção dessa vitamina no organismo (anemia perniciosa) ou ingestão deficiente⁹.

Fisiopatologia

A anemia causada pela deficiência de ferro está intimamente ligada com o ciclo das hemácias uma vez que elas são compostas principalmente por hemoglobina, e o grupamento heme desta é formado pela interação do ferro com a protoporfirina. Portanto uma deficiência nos estoques de ferro leva a uma deficiência na formação da hemoglobina e consequente anemia^{3,4}.

De 70 a 75% do ferro é encontrado dentro das hemácias ligado ao grupo heme da hemoglobina, outros 25% encontram-se ligados às proteínas ferritina e hemossiderina, compartimentos “armazenadores de ferro”, nas células da mucosa intestinal, nos macrófagos do baço e na medula óssea. E aproximadamente 2% está circulando no plasma, ligado à transferrina sérica ou solto^{4,10}.

Com relação à absorção de ferro a acidez gástrica é essencial. Pacientes com acloridria gástrica têm deficiência em ferro. A hepcidina é uma proteína da fase aguda/inflamatória que está diretamente relacionada a absorção do ferro no trato gastrointestinal, principalmente no duodeno e jejuno proximal. O excesso de ferro não é eliminado, portanto, a regulação da quantidade de ferro tem que ser feita na absorção. Quem faz essa regulação é a hepcidina,

quando seus níveis plasmáticos aumentam, essa se liga a ferroportina (proteína presente na membrana basolateral dos enterócitos duodenais e responsável por transportar ferro do lúmen do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea) inibindo a absorção de ferro. Por outro lado, a hipóxia inibe a síntese de hepcidina aumentando a absorção de ferro pelo trato gastrointestinal¹⁰.

A perda e o ganho corporal de ferro passam por uma regulação muito precisa, já que após absorvido não consegue ser eliminado. O sangramento crônico é a principal causa de anemia ferropriva pois é a forma mais comum de perda. Perde-se muito ferro em pequena quantidade de sangue. A capacidade da mucosa intestinal em absorver o ferro dietético não ultrapassa 50% do total ingerido. Se em uma dieta normal 5-10 mg de ferro são ingeridos, no máximo 5 mg são absorvidos. Em 10 mL de sangue perdido, perde-se 5 mg de ferro (todo o total absorvido por dia). Entende-se, pois, como sangramentos crônicos acima de 10 mL são capazes de ocasionar uma anemia⁶.

Não há anemia ferropriva sem causa! O mais importante é buscar a causa.

E a causa mais comum de sangramento crônico é a hipermenorrea. É muito difícil quantificar o fluxo menstrual, portanto é papel do médico perguntar sobre regularidade, duração, intensidade, tipo de absorvente. Mulher com fluxo intenso precisa dosar ferro frequentemente. Se tiver estoque baixo é importante repor, do contrário fatalmente ficará anêmica com o passar do tempo^{6,11}.

Outras causas também são importantes: desabsorção (inflamação em duodeno e jejuno proximal - doença celíaca, doença inflamatória intestinal), gastrectomias, ou perda sanguínea pelo TGI1. Nas síndromes disabsortivas, o paciente refratário à administração de ferro oral.

Homens e pacientes idosos podem ter perda sanguínea crônica pelo TGI seja por doenças orificiais (hemorroida, fissuras anais), doença péptica ulcerosa ou câncer de cólon (adenocarcinoma de colo direito). Este último é oligossintomático, sendo os primeiros sintomas que podem aparecer relacionados ao sangramento de TGI (sangramento ativo ou anemia ferropriva)^{6,12}.

A presença de anemia ferropriva em pacientes acima dos 50 anos, homens ou qualquer idade sem causa aparente, é indicação de avaliação do trato gastrointestinal com endoscopia e colonoscopia¹².

Na anemia inflamatória de doença crônica os pacientes inflamados cronicamente, independente da doença de base, não conseguem absorver o ferro e, além disso, impede a reciclagem do ferro no baço. Ambas as ações são feitas por ação do aumento da hepcidina, que como já foi dito anteriormente, é uma proteína de fase aguda/inflamatória que quando

estimulada por citocinas inflamatórias age inibindo a absorção de ferro. Portanto pacientes que apresentam doença metabólica, DM descompensado, HAS, descompensada, doença autoimune entre outras, podem ser acometidos pela anemia inflamatória⁶.

Anemia megaloblástica é um tipo de anemia que acontece devido à deficiência de vitamina B12 (cobalamina < 300ng/l) circulante e/ou ácido fólico. É caracterizada por uma diminuição da quantidade de hemácias e aumento do seu tamanho (macrocitose), sendo observado a presença de células gigantes (megaloblastose) e rotineiramente neutrófilo hipersegmentados⁹.

Na anemia megaloblastica ocorre uma diminuição na capacidade celular de sintetizar o ácido desoxirribonucleico (DNA) o que faz com que ocorra uma hemólise intramedular (eritropoese ineficaz), o que pode ser constatado pelo aumento da DHL (desidrogenase láctea), da bilirrubina indireta e aumento da concentração de reticulócitos plasmática, que são denominadas provas de hemólise^{9,13}.

A vitamina B12 é uma molécula difícil de ser absorvida pelo trato gastrointestinal e, assim como o ferro, precisa da acidez gástrica para sua plena absorção. Além disso, a absorção de vitamina B12 está intimamente relacionada ao fator intrínseco, uma glicoproteína produzida pelas células parietais do estômago. Portanto, anemia megaloblástica pode ser classificada em dois tipos: alteração no processo de absorção dessa vitamina no organismo (anemia perniciosa) ou ingestão deficiente¹⁴.

A anemia perniciosa é uma condição autoimune na qual o indivíduo produz autoanticorpos anti-fator intrínseco e anti-células parietais, logo o indivíduo não consegue secretar ácido clorídrico e nem produzir fator intrínseco em quantidades normais, o que leva a uma deficiência na absorção da vitamina B12^{9,14}.

Outra causa de baixa concentração plasmática de vitamina B12 é a ingestão deficiente dessa vitamina, onde o indivíduo não consome alimentos ricos nessa vitamina (proteína animal). Além de ser importante para a eritropoese eficaz, a vitamina B12 funciona como co-fator para duas enzimas: metionina sintase e L-metilmalonil-coA mutase, ambas essenciais para a saúde dos neurônios^{13,14}.

A anemia hemolítica deriva de uma destruição eritrocitária aumentada, retirando os glóbulos vermelhos da circulação sanguínea antes do tempo. A hemólise pode ocorrer na circulação, dentro dos vasos, ou dentro do baço (sistema retículo endotelial), dependendo da sua etiologia. A hemólise intravascular costuma ser mais grave, associada a outras lesões de órgãos alvos, como por exemplo pacientes com infecções graves, são as anemias

microangiopáticas. Já a hemólise extravascular está associada a um hiperfuncionamento do baço, muitas vezes cursando com esplenomegalia^{8,15,16}.

A anemia hemolítica pode ser dividida entre congênita e adquirida. Entre as causas congênicas estão as:

- Doenças da membrana: A hemácia é uma “molécula” maleável, bicôncava, pois possui a qualidade de conseguir passar por vasos de grande, médio e pequeno calibres. Se houver qualquer alteração nas proteínas de membrana há alterações na capacidade das hemácias. Anormalidades nas interações entre as proteínas da membrana (propriedades mecânicas): esferocitose hereditária, eliptocitose hereditária e Piroptocitose hereditária.
- Eritroenzimopatias: Deficiências de enzimas, mais raras, difícil diagnóstico, exige estudo familiar completo e investigação intensa. Pode ser alteração na quantidade ou na qualidade das enzimas, sendo indicada avaliação hematológica básica em todos os casos. Exemplos: deficiência de piruvato quinase (PK) e deficiência de glicose⁶ fosfato desidrogenase (G6PD), ambas podem ser identificadas no teste do pezinho.
- Defeitos de síntese de hemoglobina: síndromes falciformes e talassemias, merecem atenção especial a seguir.

A hemoglobina normal do adulto (hemoglobina A) é composta por duas cadeias de globina alfa e duas cadeias beta. Mutação no gene beta da globulina resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição⁶, o que leva à formação da hemoglobina S. Quando em homozigose (SS), denomina-se anemia falciforme. A hemoglobina S quando oxigenada apresenta conformação normal da hemácia, porém sua forma desoxigenada sofre polimerização, evento fundamental na patogenia da anemia falciforme, resultando na alteração da forma do eritrócito e na acentuada redução de sua deformabilidade, levando à maior adesão ao endotélio vascular, processo inflamatório local e ativação de mecanismos hemostáticos^{17,18}.

Esse processo pode ser reversível após a reoxigenação, porém a repetição frequente desse fenômeno provoca lesão de membrana em algumas células, fazendo com que a rigidez e a configuração em forma de foice persistam mesmo após a reoxigenação. Assim, esses eritrócitos, denominados genericamente “células irreversivelmente falcizadas” ou células densas, retêm permanentemente a forma anormal. As células irreversivelmente falcizadas têm vida-média reduzida e contribuem significativamente para a anemia hemolítica dos pacientes^{17,19}.

Com relação às talassemias, doenças autossômicas recessivas, há mutações nos genes de globina, alfa ou beta, provocando uma falha genética na sua formação. A perda de genes pode variar entre apenas um ou até quatro no caso das alfa talassemias, apresentando formas clínicas diferentes, ou, no caso das beta talassemias, há também a possibilidade de ocorrer baixa expressão e/ou perda de um de seus dois genes, provocando, portanto, condições distintas. Na alfa talassemia, as cadeias beta em excesso são instáveis e precipitam-se nas células, e na beta talassemia, do mesmo modo, as cadeias alfa em excesso são instáveis e precipitam-se nas células, em ambas as ocasiões danificando a membrana eritrocitária e resultando, consequentemente, em eritropoiese ineficaz e hemólise intravascular^{20,21,22}.

Quadro Clínico

As manifestações clínicas estão relacionadas principalmente à função dos glóbulos vermelhos de levarem oxigênio aos tecidos.

Relacionadas a fatores principais^{2,3}:

- Hipóxia tecidual: mialgia intensa (derivada de metabolismo anaeróbio causado pela hipóxia).
- Mecanismos fisiológicos compensatórios: taquicardia (falta oxigênio aos tecidos → aumenta FC para jogar mais sangue na circulação).
- Hipotensão secundária a sangramentos agudos: sintomas de baixo débito.
- Achados secundários à lise de eritrócitos, nas anemias hemolíticas: icterícia (bilirrubina indireta).
- Outros achados relacionados à doença de base causadora de anemia: hipotireoidismo descompensado, doença autoimune (LES, etc).

Sinais e sintomas: nem todos os pacientes apresentam os sintomas na mesma intensidade; às vezes há pacientes com uma quantidade de Hb muito baixa e com poucos sintomas, assim como há pacientes com quantidade de Hb pouco baixa e com muitos sintomas^{1,2}.

- Dispneia aos esforços, palpitações, taquicardia.
- Diminuição da tolerância a esforços físicos, cansaço evidente, astenia.
- Sonolência.
- Tontura postural.
- Cefaleia: É uma queixa muito comum, dor de cabeça que não melhora com nada.

- Descompensação de doenças cardiovasculares (ICC, angina), cerebrovasculares, respiratórias e arterial periférica (piora da claudicação intermitente).
- Insuficiência coronariana: quando ocorre a anemia e o coração aumenta a FC para compensar, a coronária que está obstruída não consegue responder a esse aumento da oxigenação cardíaca e o paciente cursa com angina.
- Palidez cutâneo-mucosa, icterícia, sopro sistólico pancardíaco (hiperdinâmico).
- Hipotensão, síncope, ansiedade, agitação, confusão mental.
- Diminuição de ácido fólico: depressão, irritabilidade.
- Fácies talassêmicas, queilite angular, glossite.
- Glossite: perda das papilas na língua, “língua careca”.

Fatores contribuintes para manifestação clínica: explicam os motivos de variedade de intensidade de sintomas entre os pacientes^{2,3}.

- Gravidade da anemia: quanto menor o nível de Hb, maiores as chances de ter sintomatologia relacionada à anemia. Core anêmico: falência múltipla de órgãos devido a uma anemia intensa e, conseqüentemente, hipóxia importante. Paciente pode evoluir para óbito.
- Velocidade de instalação: muito importante. Quando o paciente chega com nível de Hb muito baixo com pouca sintomatologia, significa anemia insidiosa (há mais tempo), ou seja, o paciente teve mecanismos compensatórios trabalhando lentamente durante a instalação da anemia. A principal hipótese é uma carência nutricional.
- Idade: quanto mais idoso o paciente, menor é o mecanismo de adaptação, ou seja, tem uma menor tolerância a anemia.
- Comorbidades do paciente.

Nas anemias ferroprivas o quadro é de instalação gradual, insidiosa (diminuição de ferro corporal). Muitas vezes os sintomas vêm relacionados à falta de ferro, antes de identificar anemia. Possui, além dos sintomas gerais de anemia^{11,12}:

- Glossite atrófica: língua despilada. Língua fica lisa, brilhante.
- Unhas descamativas e com listras, podendo inclusive sofrer deformidades (coiloníquia - em forma de colher).
- Queda de cabelo.
- Queilite angular.
- Sonolência, fadiga e irritabilidade.

- Perversão alimentar: vontade de comer coisas estranhas (gelo, tijolo). Normalmente relacionado com a ferropenia.
- Queda do rendimento intelectual.

Nas anemias megaloblásticas destaca-se a possibilidade de alterações neurológicas, principalmente na deficiência de vitamina B12. As possíveis manifestações são depressão ou alteração do humor, insônia, amnésia, psicose, demência, parestesias e paresias. Alguns pacientes têm sintomas gastrointestinais (ex: hiporexia, perda ponderal, náuseas, constipação)^{9,13}.

Diagnóstico

O diagnóstico das anemias tem início na anamnese. Primeiramente questiona-se o tempo de evolução das queixas do paciente: importante verificar se os sintomas são agudos ou crônicos^{2,3}.

A gravidade da anemia pode ser medida pelo nível de Hb. As manifestações associadas a um paciente com anemia grave, mas pouco sintomático, indicam um quadro mais insidioso, o organismo do paciente se adaptou ao quadro anêmico. Portanto é imprescindível questionar as comorbidades e se possui história de anemia de longa data, se já tratou no passado, se já recebeu transfusão, se possui história familiar de anemia.

Outra pergunta importante é a origem/etnia do paciente pois a talassemia possui origem mediterrânea, e as falciformes têm origem em africanos^{8,19,20,22}.

Interrogar também sobre sangramentos, principalmente quando se pensa em anemia ferropriva, uma vez que a principal causa de anemia ferropriva é sangramento crônico. Nessa linha também se questiona o passado de cirurgia gástrica. Outro dado importante é o hábito alimentar: alimentação pobre nutricionalmente leva a maior tendência a carência alimentar^{6,12}.

Não esquecer de realizar o exame físico, pedir um hemograma completo, estar atento à contagem de reticulócitos, célula um pouco mais jovem que as hemácias maduras, e pedir a avaliação do sangue periférico (esfregaço).

Hemograma:

- Hb/Ht/Hemácias.
- VCM: 80-99 fl. Volume corpuscular médio da hemácia, fala sobre o tamanho da hemácia.

- HCM: 28-32 fl. Hemoglobina corpuscular média, fala sobre a cor da hemácia, ou seja, a quantidade de hemoglobina dentro da hemácia.
- CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média.
- RDW: até 14%. Índice de anisocitose, variação do tamanho das hemácias.
- Contagem de leucócitos e seu diferencial
- Plaquetas.

Com relação ao hemograma podemos diferenciar as anemias da seguinte maneira²⁴:

Anemia hipocrômica e microcítica:

VCM < 80 e HCM < 28.

Principais causas:

- Anemia ferropriva, o RDW é alto.
- Talassemia minor, o RDW é normal, todas as hemácias são menores de maneira generalizada. Há uma hipocromia importante.
- Anemia sideroblástica: anemia com distúrbio de condução do ferro dentro das hemácias.
- Deficiência de cobre e zinco.
- Anemia de doença crônica: normalmente é normocrômica e normocítica, mas pode se apresentar como hipocrômica e microcítica.

• **Anemia normocrômicas e normocíticas:**

- VCM 80-100.
- As anemias de doenças carenciais podem se manifestar no início como normo/normo.

Principais causas:

- Doença crônica.
- Insuficiência renal: não produz eritropoetina.
- Anemia de doenças endócrinas.
- Mieloma múltiplo.
- Invasão medular: neoplasia invadindo a medula óssea.

Outras situações que podem cursar com normo/normo:

Carencial: principalmente se for deficiência de ferro combinada com B12 ou ácido fólico.

Sangramento agudo.

Hemólise.

Anemia de doenças endócrinas.

Anemias macrocíticas:

VCM > 100.

Principais causas:

Anemia megaloblástica: deficiência de ferro e B12.

Anemia hemolítica: destruição acelerada das hemácias no baço. A medula óssea tenta compensar essa perda, aumentando a produção. Quando começa a compensar a medula libera muitos reticulócitos na corrente sanguínea, que são células maiores que a hemácia, e o quadro cursa com aumento do VCM (por contagem de reticulócitos, não de hemácias).

Mielodisplasias: mais comum nos idosos.

Induzidas por drogas: hidróxiureia (inibidor da medula). Aumenta a concentração de hemoglobina fetal, maior em tamanho.

Anemia aplásica: falência medular, rara, cursa com pancitopenia e macrocitose.

Contagem de reticulócitos²⁴: demonstra a produção medular. Se o reticulócito encontra-se diminuído a anemia é hipoproliferativa, relacionada a defeitos na produção de hemácias. Se o reticulócito encontra-se aumentado a anemia é hiperproliferativa, como por exemplo em sangramentos agudos ou nas anemias hemolíticas.

Análise do sangue periférico: é dado pelo bioquímico.

- Hemácias em alvo: comum em hemoglobinopatia C, talassemia.
- Hemácias em foice: anemia falciforme.
- Hemácias em esferócitos/estomatócitos: esferocitose ou anemia hemolítica autoimune.

Tratamento

O tratamento da anemia consiste basicamente em tratar a etiologia, portanto vejamos como é a terapêutica das anemias mais facilmente corrigíveis.

O tratamento da anemia ferropriva se baseia na correção da causa de espoliação do ferro, no tratamento da anemia em si e em verificar se a etiologia é possível reverter. Se não for possível, deve-se explicar para o paciente a sua condição de saúde crônica e a necessidade de um seguimento mais intenso e completo. Exemplo: paciente com doença de Crohn que sangra cronicamente.

Para tratar a anemia ferropriva deve ser feita uma adequação dietética: mais rica em nutrientes (proteína animal, principalmente carne vermelha). Além disso, pode-se administrar ferro via oral, recomendando-se uma dose diária de 60 mg de ferro elementar. Na prática utiliza-se dois tipos de suplemento de ferro: sais ferrosos e complexo de ferro polimaltosado (ferripolimaltose). Dentre os sais ferrosos o mais utilizado é o sulfato ferroso 300 mg (60 mg de ferro elementar). São absorvidos rapidamente, porém podem interagir com substâncias e outros componentes da dieta na luz intestinal, portanto recomenda-se seu uso longe das refeições (1h antes ou 2h depois). Além disso, podem ocasionar efeitos adversos: gosto metálico na boca, constipação e dor abdominal, diarreia (fezes bem escurecidas em qualquer reposição de ferro), náuseas, mal-estar^{2,11,12}.

Se o paciente apresenta muita intolerância ao sulfato ferroso, diminuir a frequência do medicamento e/ou recomendar tomar junto com a alimentação podem resolver a situação, porém com menor absorção e conseqüentemente menor efetividade do tratamento. Sulfato ferroso deve ser tomado com água ou com frutas cítricas, pois o ferro precisa da acidez gástrica para ser absorvido em sua forma livre. Nas crianças: ferro elementar 5 mg/kg/dia, dividido em^{2,3} tomadas longe das refeições^{2,25,27}.

Uma outra opção é o uso de complexo de ferro polimaltosado, disponível na rede privada. O ferro polimaltosado é uma molécula grande, com uma absorção pela mucosa intestinal cerca de 40 vezes menor que o ferro ferroso, que não sofre processo de oxidação e não ocasiona a presença de ferro livre plasmático. Pode ser administrado durante ou após as refeições por sua absorção não sofrer influência das moléculas e componentes da luz intestinal. Dessa forma, confere menor taxa de efeitos adversos e risco de toxicidade aguda, proporcionando maior adesão ao tratamento e melhores resultados a longo prazo.

A resposta ao tratamento deve ser observada avaliando-se a contagem de reticulócitos em 5-10 dias. Essa é a primeira resposta do organismo, já que é a célula vermelha mais jovem encontrada no sangue periférico. O aumento da dosagem basal é medido com relação à dosagem

de quando se fez o diagnóstico da anemia. Já a Hb e o Ht começam a subir em 2 semanas, porém caso seja tratado com ferro parenteral com 1 semana já pode-se observar melhora.

A reposição de ferro deve durar 3-6 meses após normalização do hematócrito. Isso porque em pacientes que não fazem o tratamento adequado, ou seja, somente até estabilizar os níveis de Hb e Ht, não haverá reposição do estoque de ferro e o paciente volta a apresentar quadro de anemia.

Em caso de falha terapêutica uma possibilidade é o diagnóstico etiológico da anemia estar errado. Pode se tratar também de uma anemia multifatorial na qual normalmente o perfil de ferro está normalizado após o tratamento, mas a anemia não melhorou. Outra opção plausível é a falha de aderência ao tratamento, principalmente pela posologia do sulfato ferroso e seus efeitos colaterais. Ou então o ritmo de sangramento crônico é maior do que a reposição empregada, a qual é uma das mais comuns em caso de falha terapêutica. Deve-se pensar também em causas disabsortivas como a doença celíaca em que o ferro oral não é absorvido pois a intolerância ao glúten inflama o duodeno, um dos principais locais de absorção^{2,25,27}.

As indicações de ferro parenteral (EV ou IM): síndromes de má absorção duodenojejunal, intolerância às preparações orais, anemia ferropriva refratária à terapia oral, necessidade de reposição imediata dos estoques de ferro, e por opção do paciente.

Importante ter muito cuidado, pois uma vez que o ferro está dentro da circulação não há via fisiológica de eliminação do excesso. Se a administração for feita acima do recomendado pode haver uma sobrecarga de ferro iatrogênica^{5,27}.

Com relação ao tratamento da anemia megaloblástica é preciso identificar a causa e removê-la, se possível. Em caso de deficiência de B12 a grande maioria é por disabsorção, e se for uma doença que não seja possível tratar (ex.: anemia perniciosa) precisa fazer reposição para toda vida de vit. B12 via parenteral¹³. Já em se tratando de gastrectomia será necessária reposição contínua de vit B12 e ferro.

Em 90% dos casos a causa é disabsortiva e o tratamento é por reposição parenteral, a forma de administração depende da gravidade e urgência do caso. Quando não há pancitopenia importante, a reposição pode ser semanal¹³.

Esquemas terapêuticos

- Vitamina B12: 5000 mcg/sem, IM por 4 semanas, passa-se então a um esquema de 5000mcg/semana de 15-15 dias e depois reduz mais ainda a 5mg/mês, até melhorar todo o hemograma e todos os sintomas.

- A manutenção do tratamento depende muito da forma que o paciente responde ao tratamento. 1 injeção a cada 3, 4 ou 6 meses → manutenção nos pacientes em que não é possível reverter a causa de anemia megaloblástica.

- Ácido fólico: é feito por reposição oral. Dose: 1-5mg/dia ou 100 mcg/kg em crianças, em qualquer horário.
 - Resposta: geralmente em 30-60 dias já há melhora. Melhora subjetiva (2-3 dias): do humor e do apetite.

Referência

1. Murphy JF. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; [Internet] 2011. [Citado 20 set 2022]. Disponível em: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>. Pdf.
2. De Santis GC. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. *Medicina*. 2019;52(3):239–51.
3. Bryan LJ, Zakai NA. Why is my patient anemic? *Hematology/Oncology Clinics*. 2012;26(2):205–30.
4. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. *Public health nutrition*. 2009;12(4):444–54.
5. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher-PNDS 2006: dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Ministério da Saúde Brasília; [Internet] 2009. [Citado 10 set 2022]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf.
6. Mortari IF, Amorim MT, da Silveira MA. Estudo de correlação da anemia ferropriva, deficiência de ferro, carência nutricional e fatores associados: Revisão de literatura. *Research, Society and Development*. 2021;10(9):e28310917894–e28310917894.
7. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, Kołnierzak T, Nowaczewska M, Malinowski B. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics—Better Treatment? *Nutrients*. 2020;12(6):1784.
8. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic anemia: evaluation and differential diagnosis. *American family physician*. 2018;98(6):354–61.
9. Socha DS, De Souza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleveland clinic journal of medicine*. 2020;87(3):153–64.
10. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260.
11. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A review of clinical guidelines on the management of iron deficiency and iron-deficiency anemia in women with heavy menstrual bleeding. *Advances in Therapy*. 2021;38(1):201–25.
12. Cotter J, Baldaia C, Ferreira M, Macedo G, Pedroto I. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia in gastrointestinal bleeding: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(45):7242.

13. Torrez M, Chabot-Richards D, Babu D, Lockhart E, Foucar K. How I investigate acquired megaloblastic anemia. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022;44(2):236–47.
14. Hariz A, Bhattacharya PT. Megaloblastic anemia. Em: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021.
15. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney Jr LM. Hemolytic anemia. *American family physician*. 2004;69(11):2599–606.
16. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood reviews*. 2020;41:100648.
17. Hebbel RP, Belcher JD, Vercellotti GM. The multifaceted role of ischemia/reperfusion in sickle cell anemia. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(3):1062–72.
18. Tisdale JF, Thein SL, Eaton WA. Treating sickle cell anemia. *Science*. 2020;367(6483):1198–9.
19. Steinberg MH. Treating sickle cell anemia: a new era dawns. *American journal of hematology*. 2020;95(4):338–42.
20. Bajwa H, Basit H. *Thalassemia*. 2019.
21. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *European Journal of Haematology*. 2020;105(6):692–703.
22. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in laboratory diagnosis of thalassemia. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2020;7:74.
23. Paul S, Rausch CR, Jain N, Kadia T, Ravandi F, DiNardo CD, et al. Treating leukemia in the time of COVID-19. *Acta Haematologica*. 2021;144(2):132–45.
24. Karakochuk CD, Hess SY, Moorthy D, Namaste S, Parker ME, Rappaport AI, et al. Measurement and interpretation of hemoglobin concentration in clinical and field settings: a narrative review. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019;1450(1):126–46.
25. Freire ST, Alves DB, Maia YLM. Diagnóstico e tratamento da anemia ferropriva. *Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-RRS-FESGO*. 2020;3(1).
26. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2015;50(1):11.

27. Gomes FMB. Tratamento da anemia ferropriva com medidas não farmacológicas: revisão sistemática e meta-análise. 2022.

