Revista Científica do IAMSPE volume 10 número 2 mai/ago 2021 ISSN 2316-817X

Revista Científica do IAMSPE

Cedep: Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira"

- Editorial
- Opinião do Especialista
- Análise de incidência, características clínicas e microbiológicas das candidemias em pacientes com Covid-19 e comparação com pacientes não Covid-19
- Avaliação do perfil demográfico clínico-laboratorial de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início tardio
- Perfil clínico epidemiológico dos pacientes com hepatite auto imune
- Perfil de pacientes oncológicos internados em enfermaria de clínica médica de um hospital terciário
- Avaliação de fatores de risco para recidiva ou persistência de lesões intraepiteliais cervicais em pacientes submetidas à exérese da zona de transformação para prevenção de câncer de colo do útero
- Tempo para o diagnóstico de endometriose
- Critérios endoscópicos para avaliação de fundoplicatura
- Rastreio e tratamento de osteoporose em pacientes com doença renal crônica
- Leishmaniose tegumentar mucosa: desafio diagnóstico e achado raro de protozoário na forma amastigota em exame anatomopatológico
- Poliangeíte microscópica com glomerulonefrite rapidamente progressiva
- Hiperplasia de hipófise secundária a hipotireoidismo primário
- Miopatia inflamatória associada ao uso de estatina
- Linfoma primário do sistema nervoso central em paciente jovem imunocompetente
- Orientação aos autores

Expediente

Governador do Estado
João Doria

Secretário de Orçamento e Gestão
Nelson Baeta Neves Filho

Superintendente Iamspe
Wilson Modesto Pollara

Chefe de Gabinete Iamspe
Carla Freitas Nascimento

Diretoria Iamspe
HSPE - "FMO" - Katia Antunes
Administração - Paulo Sergio Pedrão
Decam - Antônio Jayme Paiva Ribeiro
Cedep - Maria Angela de Souza
Prevenir - Neusa Nakao Sato

REVISTA CIENTÍFICA DO IAMSPE

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira"

Cedep: Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa

Diretora: Maria Angela de Souza
Editor responsável: Umberto Gazi Lippi
Editores associados: Osíris de Oliveira Camponês do Brasil
José Augusto Barreto
Editora técnica: Cleuza de Mello Rangel

CORPO EDITORIAL

André Tadeu Sugawara (Medicina Física)
Carlos N.Lehn (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)
Eduardo Sérgio Fonseca (UFPB)
Evandro de Souza Portes (Endocrinologia)
Fabiano R. Ribeiro (Ortopedia e Traumatologia)
Fabio Akira Suzuki (Otorrinolaringologia)
Flavia de S. Gehrke (Biologia Molecular/FMABC)
Gilmara Silva Aguiar Yamaguchi (CEDEP)
Gizelda M. da Silva (HCOR)
Helenilce de Paula Fiod Costa (Neonatologia)
Hudson Ferraz e Silva (Ginecologia e Obstetrícia)
Jaques Waisberg (Gastroclínica/FMABC)
José Alexandre de S. Sittart (Dermatologia)
Jose Marcus Rotta (Neurocirurgia)
Kioko Takei (Laboratório Clínico)
Leonardo Piovesan Mendonça (Geriatria)
Luiz Augusto Freire Lopes (Mastologia/HU-UFGD)
Luis Augusto Seabra Rios (Urologia)
Luiz Henrique de Souza Fontes (Endoscopia)
Maria Angela de Souza (Nutrologia)
Maria Goretti Sales Maciel (Cuidados Paliativos)
Maria Lucia Baltazar (Psiquiatria)
Mariana Silva Lima (Pneumologia)
Mauricio de Miranda Ventura (Geriatria)
Mônica Paschoal Nogueira (Ortop. Traumatologia)
Quirino C. Meneses (Cirurgia Pediátrica)
Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)
Ricardo Vieira Botelho (Neurocirurgia)
Rui Manoel Povoa (Cardiologia/UNIFESP)
Sergio Kreimer (Hemodinâmica)
Silvio Martinelli (Clínica Obstétrica/FMUSP)
Ula Lindoso Passos (Radiologia)
Thais Guimarães (Moléstias Infecciosas)
Xenofonte Paulo Rizzardi Mazini (UNITAU)

REVISORES

Adriana Bortolai (Laboratório Clínico)
Alexandre Inacio C. de Paula (Laboratório Clínico)
An Wan Ching (Cirurgia Plástica e Queimados)
Audrey Cristina Fiorett (Enfermagem)
Benedito Jorge Pereira (Nefrologia)
Carlos N. Lehn (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)
Fábio Papa Taniguchi (Cirurgia Cardíaca)
Hélio Begliomini (Urologia)
Jose Marcus Rotta (Neurocirurgia)
Maria Luiza Toledo L.F. Rocha (Gin. e Obstetrícia)
Maria Raquel Soares (Pneumologia)
Maria Vera Cruz de O. Castellano (Pneumologia)
Marisa T. Patriarca (Ginecologia e Obstetrícia)
Mary Carla Estevez Diz (Nefrologia)
Mauro Sergio Martins Marrocos (Nefrologia)
Raquel Arruda Martins (Ginecologia e Obstetrícia)
Regina Célia Carlos Tibana (Pneumologia)
Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)
Roberto Bernd (Clínica Médica)
Sérgio Roberto Nacif (Pneumologia)
Simone Ferro Pátaro (Serviço Social)
Ula Lindoso Passos (Radiologia)
Thais Guimarães (Moléstias Infecciosas)

Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)
Av. Ibirapuera, 981 – V. Clementino
São Paulo/SP – Brasil – CEP: 04029-000
www.iamspe.sp.gov.br

Hospital do Servidor Público Estadual - Francisco Morato de Oliveira (HSPE - FMO)
Rua Pedro de Toledo, 1800 - V. Clementino
São Paulo/SP – Brasil – CEP: 04039-901

Núcleo de Pesquisa e Reciclagem Profissional - Cedep (Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa)
Av. Ibirapuera, 981 – 2º andar - V. Clementino
São Paulo/SP – Brasil - CEP: 04029-000
Email: ccientifica@iamspe.sp.gov.br

Coordenação Editorial - Gestão de Comunicação Corporativa
Diagramação: Adriana Rocha
Periodicidade: quadrimestral

A responsabilidade por conceitos emitidos é exclusiva de seus autores.
Permitida a reprodução total ou parcial desde que mencionada a fonte.

6 **Editorial**

8 **Opinião do Especialista**

Artigo Original

9 **Análise de incidência, características clínicas e microbiológicas das candidemias em pacientes com Covid-19 e comparação com pacientes não Covid-19**

Incidence analysis, clinical and microbiological characteristics of candidemics in patients with Covid-19 and comparison with parients not Covid-19

Gabrielle Picanço Rilhas, Beatriz Mendonça, Luiza Caracick, Natália Reis Fraga, Cristiano Gamba, Cibele Lefreve Fonseca, Daniela de Sá Pareskevopoluos, Eliane Irineu Fernanda, Sandra Barrios, Priscila Kodato, João Silva de Mendonça, Augusto Yamaguti, Thaís Guimarães

18 **Avaliação do perfil demográfico clínico-laboratorial de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início tardio**

Evaluation of the clinical-laboratory demographic profile of patients with systemic lupus erythematus of late start

Marcelo Nora Resende, Nafice Costa Araujo

24 **Perfil clínico epidemiológico dos pacientes com hepatite auto imune**

Epidemiological clinical profile of patients with autoimmune hepatitis

Camila Toledo Turano, Renata da Silva Moutinho, Raul Carlos Wahle, Paula Bechara Poletti

29 **Perfil de pacientes oncológicos internados em enfermaria de clínica médica de um hospital terciário**

Profile of oncological patients admitted to the medical clinic service of a tertiaty hospital

Ana Carolina Devito Grisotto, Lucas Soares Almada

36 **Avaliação de fatores de risco para recidiva ou persistência de lesões intraepiteliais cervicais em pacientes submetidas à exérese da zona de transformação para prevenção de câncer de colo do útero**

Assessment of risk factors for recurrence or persistence of cervical intraepithelial lesions in patients undergoing transformation zone excision for prevention of cervical cancer

Daniela Sayumi Tsuchiya, Maria Lúcia de Martin Iglesias

47 **Tempo para o diagnóstico de endometriose**

Time for diagnosis of endometriosis

Cássio Pereira de Souza Ribeiro

Revisão de Literatura

55 **Critérios endoscópicos para avaliação de fundoplicatura**
Endoscopic criteria for background evolutions of fundoplicature
Mariana Scandian Bergamaschi

59 **Rastreio e tratamento de osteoporose em pacientes com doença renal crônica**
Osteporosis screening and treatment of in patients with chronic kidney disease
Eduardo Grecco Matta, Melissa Fernanda Pinheiro Santos

Relato de Caso

66 **Leishmaniose tegumentar mucosa: desafio diagnóstico e achado raro de protozoário na forma amastigota em exame anatomopatológico**
Mucous tegumentary leishmaniosis: diagnostic challenge and a rare finding of protozoan in the amastigota form in anatomopathological examination
Deivid Souza Sutti Lopes

Relato de Caso e Revisão de Literatura

73 **Poliangeíte microscópica com glomerulonefrite rapidamente progressiva**
Microscopic polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis
Vitor Pinheiro Sobottka

78 **Hiperplasia de hipófise secundária a hipotireoidismo primário**
Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism
Aline Almeida Bastos, Larissa Baracho Macena, Marília da Rocha Almeida, Tessa Zocal Krug

85 **Miopatia inflamatória associada ao uso de estatina**
Inflammatory myopathy associated with the use of statin
David Doreto Souza

Aprendendo com a Imagem

93 **Linfoma primário do sistema nervoso central em paciente jovem imunocompetente**
Primary central nervous system lymphoma in an immunocompetent young patient
Elker Zorzo Preuss, Lívia Stela de Sousa Monteiro, Gladstone Mattar

96 **Orientação aos autores**

A fase mais aguda da Covid-19 atenua-se paulatinamente. Como dizíamos em editorial anterior as medidas disponíveis deveriam surtir um efeito benéfico. Mesmo a população não contribuindo de forma intensiva com a obediência às normas sanitárias, tem-se observado um benefício notório da vacinação, principalmente entre os mais velhos, grupo de risco especial para a gravidade da doença. Caiu o número de óbitos e diminuiu a quantidade de internações, principalmente em unidades de terapia intensiva.

É hora então de agradecer carinhosamente a todos os funcionários da saúde e especialmente àqueles desta Instituição, que lutaram intensamente, com risco da própria vida, para recuperar a saúde dos contaminados pelo mal e para consolar os que perderam entes queridos devido à pandemia.

Espera-se, pois, que os funcionários públicos do Estado e seus dependentes, principais beneficiários do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" e o próprio conjunto de trabalhadores do hospital mantenham em suas almas agradecimento infinito pelo bem que receberam.

Umberto Gazi Lippi

Núcleo de Apoio à Pesquisa

Consumo de café na gravidez

Umberto Gazi Lippi

Os brasileiros têm o hábito de consumir café e a maioria das gestantes que cultivam esse hábito não costumam abandoná-lo durante o ciclo gravídico-puerperal. Hoje em dia usa-se com grande frequência o café expresso, aquele cuja infusão é feita em máquinas. Em se tratando de gestantes a preocupação em relação a esse consumo é a ingestão de cafeína contida na bebida. Há muito interesse em conhecer a sua ação sobre a gravidez, sobre a gestante e sobre o produto da concepção. Seria recomendável abolir o consumo nessa fase da vida, ou seria melhor tão somente controlar a quantidade ingerida?

A cafeína é uma das substâncias mais estudadas segundo a literatura médica. Quanto aos seus efeitos no período perinatal, especialmente sobre o produto da concepção, são díspares. Autores como Briggs, Freeman e Yaffe[1] creem que esses resultados são consequentes ao fato de que muitos desses estudos sobre a cafeína foram feitos em mulheres também fumantes e/ou consumidoras de álcool. Outras dificuldades acerca das conclusões citadas são quanto ao modo de preparo e ao padrão da xícara ou copo usado. Há também diferença entre as pessoas quanto à velocidade de metabolização da cafeína. Quanto mais rápida a transformação em paraxantina maior a probabilidade de efeitos adversos.

Segundo padrões americanos, uma xícara de café grande contém 100 mg de cafeína (96-116). A título de comparação uma xícara de chá teria 34 mg, um copo de refrigerante cola 47 mg e uma lata de energético 108 mg2. O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas recomenda que a dose diária de ingestão não ultrapasse 200mg de cafeína ao dia, o que seria aproximadamente duas xícaras de café.

Gleason et al.[2] estudaram mais de 2055 gestantes para analisar a

relação entre consumo de cafeína, medido ao final do primeiro trimestre da gravidez e dados antropométricos do recém-nascido. Dividiram as pacientes em quatro grupos por ordem crescente de concentração plasmática de cafeína. Verificaram que os recém-nascidos do grupo com maior concentração apresentaram uma diferença de peso de 84 g a menos e de 0,44 cm de comprimento a menos que os do grupo com menor concentração. Quando os autores compararam as gestantes que ingeriam menos de 50 mg de cafeína ao dia, constataram que mesmo neste grupo havia recém-natos com perda de peso ao nascimento. Isso corresponderia a tomar meia xícara de café ao dia.

Compulsando dados da literatura sugere-se que a gestante não consuma mais de 200 mg/dia de cafeína ou duas xícaras. Mas, convém não esquecer que algumas pesquisas mostram que já a partir de 50 mg/dia pode originar os efeitos indesejáveis sobre a antropometria fetal.

Isso significa: controlar, mas, não proibir.

REFERÊNCIAS

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 8 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

2. Gleason JL, Tekola-Ayele F, Sundaram R, Hinkle SN, Vafai Y, Louis GM, et al. Association Between Maternal Caffeine Consumption and Metabolism and Neonatal Anthropometry A Secondary Analysis of the NICHD Fetal Growth Studies–Singletons. JAMA Netw Open. 2021; 4(3):e213238.

Análise de incidência, características clínicas e microbiológicas das candidemias em pacientes com Covid-19 e comparação com pacientes não Covid-19

Incidence analysis, clinical and microbiological characteristics of candidemics in patients with Covid-19 and comparison with parients not Covid-19

Gabrielle Picanço Rilhas[1], Beatriz Mendonça[1], Luiza Caracick[1], Natália Reis Fraga[1], Cristiano Gamba[1], Cibele Lefreve Fonseca[1], Daniela de Sá Pareskevopoluos[1], Eliane Irineu Fernanda[1], Sandra Barrios[1], Priscila Kodato[1], João Silva de Mendonça[1], Augusto Yamaguti[1], Thaís Guimarães[1]

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: O novo coronavírus, SARS-CoV-2 surgiu na China em 2019 e espalhou-se para o resto do mundo. No Brasil o primeiro caso foi confirmado em fevereiro de 2020 e alastrou-se pelo resto do país. Os casos graves necessitam de internação, inclusive em Centro de Terapia Intensiva e, nos pacientes com idade avançada apresenta maior gravidade e maior índice de mortalidade. Não há tratamento efetivo para essa doença que não seja a vacina contra a mesma. Além de ser orientado o uso de máscara e manter o afastamento social. Os pacientes submetidos a essa doença podem apresentar uma tempestade de sitosinas, o que aumenta em muioto as complicações e o número de mortes. **Objetivo:** Avaliar a incidência e as características de candidemias nesse grupo de estudo. **Método:** Trata-se de um estudo de coorte prospectivo de pacientes internados no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, de 30 de março até dezembro de 2020. **Conclusão:** A candidemia se apresenta de forma altamente prevalente em pacientes com Covid-19. O estudo também revela que a ventilação mecânica se apresenta com risco aos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento.

Descritores: Candidemias e Covid-19; tempestade de citocinas; infecção fúngica associada; análise microbiológica.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus, SARS-CoV-2 appeared in China in 2019 and spread to the rest of the world. In Brazil, the first case was confirmed in February 2020 and was spreading to the rest of the country. Severe cases required hospitalization, including in Intensive Care Center, and in older patients, it was more severe and has a higher mortality rate. No effective treatment for this disease other than the vaccine against it. In addition to being guided in the use of masks and keeping social distance. Patients undergoing this disease can experience a storm of cytokines, which greatly increases complications and the number of deaths. **Objective:** To assess the incidence and characteristics of candidemias in this study group. **Method:** This is a prospective cohort study of patients admitted to the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, from March 20 to December 2020. **Conclusion:** Candidemia is highly prevalent in patients with Covid-19. The study also reveals that mechanical ventilation presents a risk to patients undergoing this type of treatment.

Keywords: Candidemias and Covid-19; cytokine storm; associated fungal infection; microbiological analysis.

Correspondência:

Gabrielle Picanço Rilhas
E-mail: gabipr87@gmail.com
Data de submissão: 01/03/2021
Data de aceite: 02/05/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Infectologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 15º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus, SARS-CoV-2, responsável pela Covid-19, surgiu no final de 2019, em Wuhan, na China e espalhou-se rapidamente pelo mundo. O primeiro caso da doença foi confirmado no Brasil no dia 26 de fevereiro de 2020[1-2].

Cerca de 5 a 30% dos pacientes com Covid-19 são graves e necessitam de suporte de terapia intensiva. Estes pacientes, principalmente os que necessitam de ventilação mecânica são de alto risco para o desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas. Pacientes com Covid-19 possuem uma desregulação imune, incluindo a tempestade de citocinas que pode contribuir para o desenvolvimento de infecções subsequentes. Estes pacientes também apresentam aumento de IL-1, IL-2, IL-6, fator de necrose tumoral e queda de linfócitos CD-4 e CD-8. Esta situação poderia contribuir para o aumento de infecções fúngicas invasivas nestes pacientes, como aspergilose pulmonar invasiva, candidemia e pneumonia por Pemán et al.,[3-4].

Especificamente para as infecções por candida, todos os fatores de risco clássicos para o desenvolvimento de candidemia estão presentes nos pacientes com Covid-19 como ventilação mecânica, nutrição parenteral, uso de antimicrobianos de amplo espectro, cateter venoso central e principalmente o uso de corticoide.

Entretanto, poucos estudos analisando a coinfecção fúngica têm sido relatados e as recentes publicações possuem foco maior em aspergilose e não em candidemia.

Este estudo teve por objetivo analisar a incidência e as características clínicas e microbiológicas das candidemias em pacientes com Covid-19 e comparar com pacientes não Covid-19.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo de pacientes internados no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, no período de março de 2020 até dezembro de 2020 com diagnóstico confirmado de candidemia.

Local do estudo

A instituição é um hospital público, estadual, de ensino, destinado ao atendimento de servidores públicos do Estado de São Paulo que possui 881 leitos, dos quais 86 na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto.

Com o início da pandemia de Covid-19, 3 UTIs foram destinadas ao atendimento da doença totalizando capacidade para 78 leitos em quartos duplos, e 6 leitos com pressão negativa.

Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes internados no período supracitado, com diagnóstico confirmado de candidemia através de hemocultura positiva para qualquer espécie de *Candida sp*.

Variáveis analisadas

As variáveis analisadas foram dados demográficos de sexo e idade, assim como tempo de positividade da candidemia, distribuição das espécies de *Candida*, internação em UTI, internação com diagnóstico clínico ou cirúrgico, diagnóstico concomitante de Covid-19, presença de fatores de risco para candidemia tais como presença de cateter venoso central (CVC), de ventilação mecânica (VM), de neoplasia, de cirurgia abdominal, de diálise, uso de corticoide, nutrição parenteral e antimicrobiano de amplo espectro até 14 dias antes da candidemia incidente.

Antimicrobiano de largo espectro foi definido como o uso de cefalosporina de 4ª geração ou penicilina anti-pseudomonas ou carbapenêmico ou polimixinas ou glicopeptídeos.

Os casos incluídos também foram analisados com relação ao tratamento e a mortalidade em 28 dias.

Considerando que desde março de 2020, o HSPE tem recebido pacientes com diagnóstico de Covid-19 optou-se por analisar as características clínicas e microbiológicas das candidemias em pacientes com diagnóstico de Covid-19 e comparar com pacientes não Covid-19.

Considerou-se como diagnóstico confirmado de Covid-19 todo paciente com quadro clínico compatível e RT-PCR positivo para SARS-CoV-2.

Análise microbiológica

Para o diagnóstico de candidemia foram analisadas todas as amostras de hemoculturas de sangue periférico com identificação de qualquer espécie de *Candida sp*. As amostras de hemoculturas foram coletadas em frascos de hemocultura Bactec® para aeróbios e anaeróbios e encaminhadas para análise microbiológica no laboratório de microbiologia do HSPE. Este realiza a identificação de espécies de *Candida* através do meio seletivo de triagem CHROMagar Candida® para diferenciação de espécies *albicans*. As demais espécies *não albicans* são identificadas através do método automatizado PHOENIX®.

Para o diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2 foi utilizada a metodologia de RT-PCR que consiste na detecção do RNA viral na amostra de secreção nasofaríngea do paciente coletada através de swab. O exame é considerado o padrão ouro no diagnóstico da Covid-19 e processado em laboratório central (Instituto Adolfo Lutz).

Desfecho clínico

O desfecho clínico analisado foi o diagnóstico de candidemia realizado através da positividade da hemocultura para qualquer espécie de *Candida.* Os pacientes foram seguidos até a alta hospitalar ou óbito. Para a análise da mortalidade considerou-se mortalidade em 28 dias após a candidemia incidente.

Análise estatística

Todas as informações referentes aos pacientes foram armazenadas em banco de dados utilizando-se o programa Excel 5.0.

A análise dos dados foi realizada através da frequência relativa e medidas de posição e dispersão. A análise inferencial das variáveis qualitativas baseou-se na determinação de associação utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson (X^2) ou o Teste Exato de Fisher (TEF) quando a suposição para aplicar X^2 não fosse satisfeita. Para a análise das diferenças entre as médias das variáveis quantitativas foi utilizado o método ANOVA de um fator.

Os fatores potenciais relacionados ao desenvolvimento de candidemia foram comparados por análise univariada e todos os fatores identificados por essa análise como significantes foram submetidos à análise multivariada, realizada pelo modelo de regressão logística múltipla.

As variáveis independentes foram expressas através de sua razão de risco ("*odds ratio*" - OR) e os seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% foram estimados. Todas as probabilidades de significância apresentadas foram do tipo bilateral e realizadas, realizou-se o nível de significância de 0,05 ou 5,0 %. Os cálculos estatísticos foram realizados através do EPI-INFO versão 7.0

RESULTADOS

No estudo realizado entre março e dezembro de 2020 foram diagnosticadas 49 candidemias em pacientes internados. Desses, 27 (55%) pacientes possuíam diagnóstico confirmado de Covid-19. Dos 49 pacientes, 26 (53%) pertenciam ao sexo masculino e possuíam média de idade de 66,1 anos (19-90). O tempo para o aparecimento da candidemia foi em média de 22 dias (2-49) e 9 (18,3%) possuíam internação prévia. Trinta e sete (75,5%) dos pacientes tiveram o diagnóstico da candidemia em unidade de terapia intensiva e 35 (71,4%) tinham diagnóstico de internação considerado como clínico.

Os fatores predisponentes para candidemia encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Fatores predisponentes para candidemia encontrados em 49 pacientes incluídos no estudo.

Fator predisponente	N	%
Cateter venoso central	45	91,8
Ventilação mecânica	45	91,8
Neoplasia	15	30,6
Cirurgia abdominal	14	28,5
Outras cirurgias	11	22,4
Diálise	27	55,1
Corticoide	26	53
Nutrição parenteral	9	18,3
Antimicrobiano de largo espectro	48	97,9

Candida albicans foi o patógeno mais comumente identificado em 45% dos casos, sendo as demais espécies identificadas em 55% dos casos, conforme demonstrado na Figura 2.

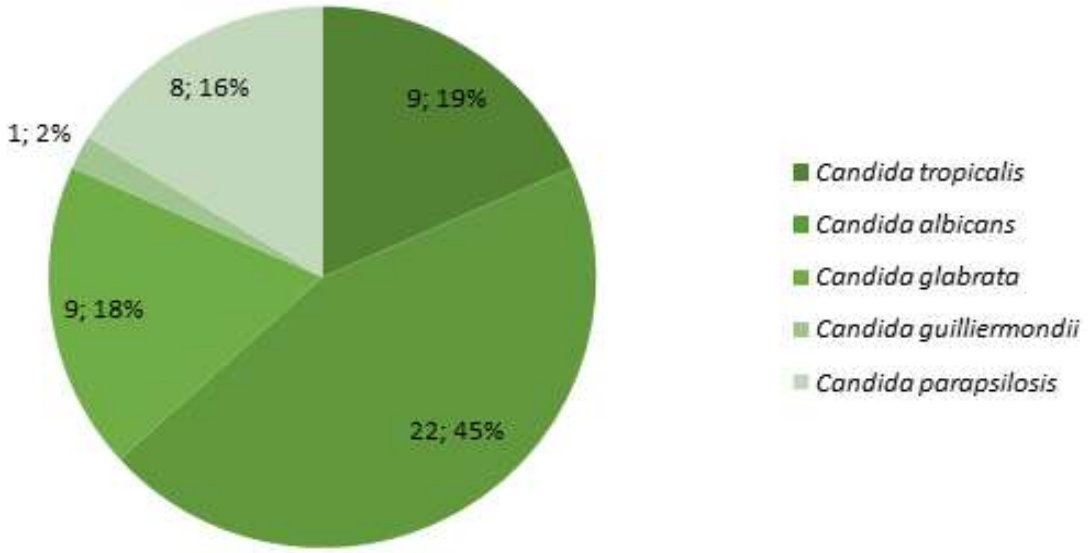

Figura 2 - Distribuição das espécies de *Candida* isoladas na população do estudo (N=49)

Com relação ao tratamento, somente 33 (67,3%) dos pacientes foram tratados com antifúngicos, sendo 26 (53%) tratados com equinocandinas e 7 (14,2%) com fluconazol. Dezesseis (32,6%) não receberam tratamento para candidemia.

A mortalidade geral foi de 37 (75,5%) dos casos e a mortalidade em 28 dias foi de 33 (67,3%) dos casos. O óbito ocorreu em média 6,4 (0-25) dias após a candidemia incidente.

Para avaliar se houve aumento na incidência de candidemia durante a pandemia, comparou-se o número de candidemias no ano de 2020 (período pandêmico de março a dezembro de 2020) com a série histórica desde 2003, conforme figura 2.

Infelizmente não foi possível calcular a densidade de incidência, pois não conseguiu-se o número de admissões dos períodos.

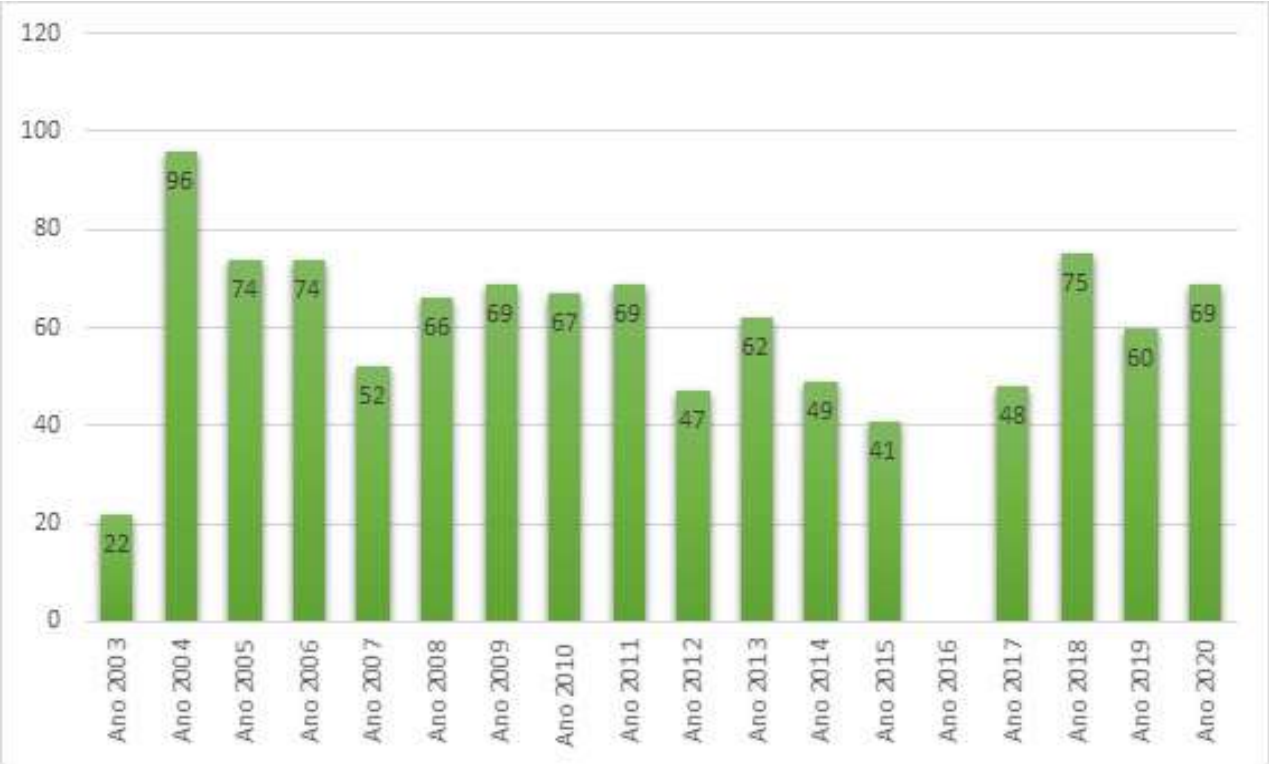

Figura 3 - Número de Candidemias – HSPE (2003 – 2020).

Também se avaliou, se durante a pandemia houve um aumento na incidência de candidemias por espécies resistentes a azólicos (*C. glabrata* e *C. krusei*). A análise da série histórica da percentagem de candidemias por estas duas espécies encontram-se na Figura 4.

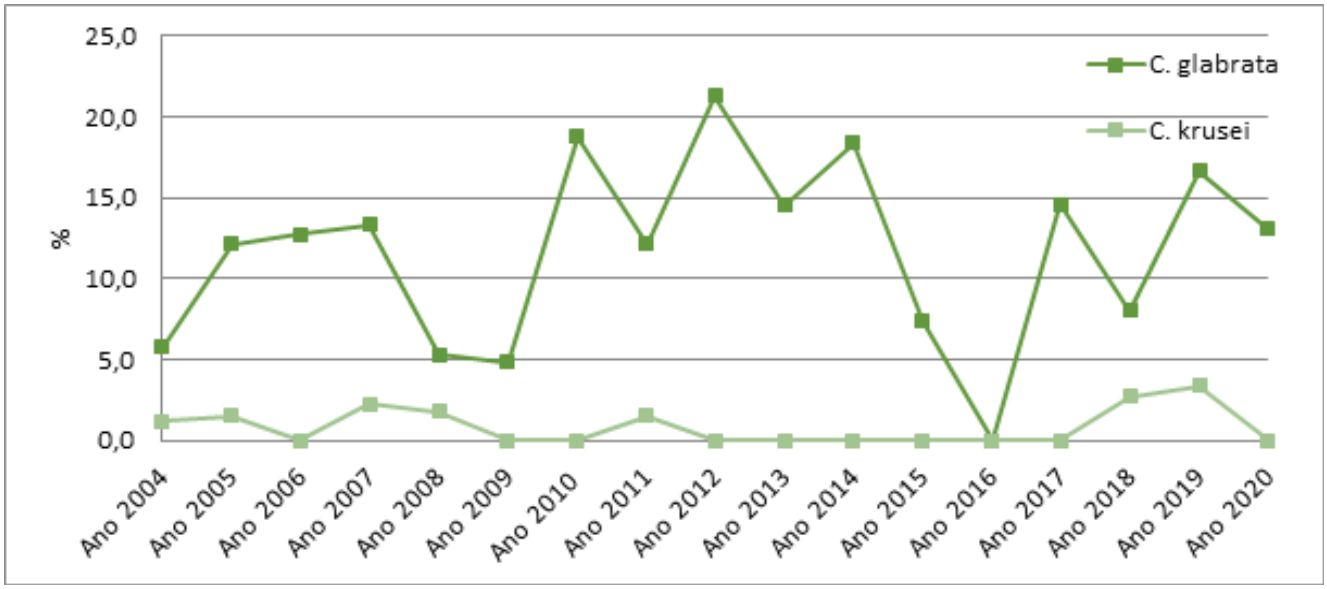

Figura 4 - Percentual anual *C. glabrata* e *C. krusei*– Candidemias HSPE.

A análise das variáveis comparativas entre os pacientes com diagnóstico de Covid e pacientes não Covid encontra-se a seguir, descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Análise das variáveis comparativas entre os casos de candidemia com e sem Covid-19.

	Covid-19 N=27 N (%)	Não Covid-19 N=22 N (%)	P
Sexo masculino	11 (40,7)	15 (68,1)	0,1
Idade (Média, em anos)	65,5 (32-87)	66,9 (19-90)	0,7
Tempo candidemia (média em dias)	23,2 (3-46)	19,4 (2-49)	0,29
Distribuição espécies			0,42
C. albicans	14 (51,8)	08 (36,3)	0,27
C. glabrata	03 (11,1)	06 (27,2)	0,48
C. parapsilosis	03 (11,1)	05 (22,7)	0,25
C. tropicalis	07 (25,9)	02 (9,0)	0,91
C. guilliermondii	0 (0)	01 (4,5)	
Internação em UTI	24 (88,8)	13 (59,1)	0,03
Diagnóstico			
Clínico	22 (81,5)	13 (59,1)	0,15
Cirúrgico	05 (18,5)	09 (40,9)	
Cateter venoso central	26 (96,3)	19 (86,4)	0,46
Ventilação mecânica	27 (100)	18 (81,8)	**0,03**
Neoplasia	3 (11,1)	12 (54,5)	**0,002**
Cirurgia abdominal	6 (22,2)	8 (36,7)	0,44
Outras cirurgias	4 (14,8)	7 (31,8)	0,28
Diálise	17 (63)	10 (45,5)	0,34
Corticóide	17 (63)	9 (40,9)	0,21
Nutrição parenteral	3 (11,1)	6 (27,3)	0,27
Antimicrobiano amplo espectro	26 (96,3)	22 (100)	1
Tratamento	21 (77,7)	12 (54,5)	0,15
Anidulafungina	18 (66,6)	08 (36,3)	0,06
Fluconazol	03 (11,1)	04 (18,1)	0,76
Não tratamento	6 (22,2)	10 (45,5)	0,15
Mortalidade em 28 dias	17 (63)	15 (68,1)	0,93

A tabela 3 descreve os fatores de risco associados a candidemia em pacientes com Covid-19.

Tabela 3 - Análise multivariada de fatores de risco associados a candidemia em pacientes com Covid-19

Variável	*OR*	*CI (95%)*	*p*
Internação em UTI	5,5	1,27 – 24,0	0,02
Neoplasia	0,1	0,02-0,45	0,002

Não foi possível realizar a análise multivariada da variável ventilação mecânica pois 100% dos pacientes da coorte Covid-19 estavam ventilados mecanicamente.

DISCUSSÃO

Neste estudo encontrou-se 49 episódios de candidemia. Séries históricas da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar que monitora os casos de candidemia no HSPE e estudos de vigilância epidemiológica de candidemias mostram que a incidência desta complicação infecciosa é alta. Dados de 2006 de 11 centros médicos (incluindo o HSPE) evidenciaram densidade de incidência de 2,4/1000 admissões. A densidade de incidência é cerca de 2 a 15 vezes maior que dos países do hemisfério norte[5]. Dados mais recentes do HSPE mostram número de candidemias/ano em 2017, 2018 e 2019 de 48, 75 e 60 casos respectivamente. Em 2020 observou-se 49 candidemias, sendo 55% em pacientes com Covid-19, porém não se conseguiu calcular a densidade de incidência comparativa dos períodos, pois não há dados de admissões disponíveis.

Dois estudos brasileiros já publicados, demonstraram um aumento na incidência de candidemia em pacientes com Covid-19. Nucci et al., analisando a série histórica na Universidade Federal do Rio de Janeiro comparou a incidência de candidemia em dois períodos (pré pandemia e durante a pandemia) e mostrou aumento significativo da incidência de 1,54 para 7,44/1000 admissões cujas possíveis explicações foram redução do número de admissões e ocorrência de candidemia nos pacientes com Covid-19. Quando analisada a densidade de incidência somente em pacientes Covid-19, esta foi de 14,8 candidemias/1000 admissões. Dados semelhantes foram encontrados por Riche et al., em 02 hospitais terciários do Estado do Rio Grande do Sul. Quando os autores analisaram a densidade de incidência geral de candidemia por 1000 pacientes-dia não encontraram aumento no período pandêmico, porém quando analisaram a incidência em pacientes com Covid-19 houve nítido aumento em relação aos pacientes não Covid-19 (1,43 x 11,8 e 1,15 x 10,2; p=0,001) nos dois hospitais[6-7].

Os presentes dados permitiram analisar somente a densidade de incidência de candidemia em pacientes Covid-19 que foi de 11,1 candidemias/1000 admissões. Corrobora para este aumento o fato de que 55% da casuística tratava-se de pacientes com Covid-19.

A literatura já tem chamado a atenção para o aumento dos casos de infecções fúngicas invasivas em pacientes com Covid-19 principalmente *Aspergilus* e *Candida.* Uma das possíveis explicações seria o fato de que os fatores predisponentes para as infecções fúngicas invasivas são frequentemente observados em pacientes críticos de UTI. Para candidemia especificamente a maioria dos fatores predisponentes descritos na literatura estão presentes em pacientes com Covid-19. Outra explicação postulada por Zuo *et al.* seria a alteração do microbioma. Estes autores estudaram o microbioma de pacientes com Covid-19 e encontraram maior heterogeneidade e aumento de *Candida auris* e *Aspergillus flavus* quando comparados com controles, podendo relacionar a colonização do trato gastrointestinal com uma possível fonte de infecção[8-10].

A análise dos fatores predisponentes para candidemia no estudo aqui apresentado, demonstrou que > 50% dos pacientes possuíam acesso venoso central, ventilação mecânica, utilização de antimicrobiano de amplo espectro e 75 % dos pacientes estavam internados em unidade de terapia intensiva. Da mesma maneira, um estudo de revisão de candidemia em Covid-19 demonstrou que a maioria dos pacientes estavam em UTI e possuíam vários fatores de risco[11].

Surpreendentemente encontrou-se somente 28,5% dos casos com cirurgia abdominal, fator de risco clássico para candidemia. Vale ressaltar que nesta amostra 71,4% dos pacientes possuíam diagnóstico clínico na internação e mais da metade 55% eram Covid-19.

Com relação à distribuição das espécies, manteve-se o predomínio de *C. albicans* (45% dos casos), sendo as espécies *C. tropicalis* e *C. glabrata* as espécies não albicans foram as mais prevalentes (36% dos casos). Nota-se um discreto aumento da prevalência de *C. glabrata* nesta casuística. No entanto, nenhum caso de candidemia por *C. krusei* foi detectado.

Sessenta e sete por cento dos pacientes receberam tratamento segundo os protocolos institucionais, porém encontrou-se 32,6% de pacientes não tratados para candidemia. Análise minuciosa desses casos demonstrou que 12 (75%) dos 16 casos não receberam tratamento pois a positividade da hemocultura foi próxima do óbito (até 02 dias) não permitindo o início do tratamento dirigido.

A mortalidade em 28 dias foi de 67,3%. Esta mortalidade altíssima sempre foi vista em coortes de candidemia principalmente em UTI, porém vale ressaltar que a mortalidade alta deve-se à gravidade dos pacientes em geral e também na coorte de Covid-19[12].

A análise comparativa entre os casos Covid-19 versus não Covid-19 demonstrou na análise uni variada diferença significativa em internação em UTI, presença de ventilação mecânica e neoplasia.

Surpreendentemente os outros fatores de risco como cateter venoso central, cirurgia abdominal, diálise, nutrição parenteral e antimicrobiano de amplo espectro não foram estatisticamente significativos na coorte Covid-19. Também o uso de corticoide que tem respaldo científico como terapia nos casos de Covid-19 não se demonstrou como fator de risco para candidemia em pacientes com Covid-19[13].

Uma série de 11 casos no Estado do Rio Grande do Sul sugere o uso de corticoide como principal fator de risco para infecção fúngica, dado não demonstrado neste estudo[7]. Outro dado importante é que a mortalidade em 28 dias não foi significantemente diferente nas duas coortes.

A análise multivariada demonstrou internação em UTI como fator de risco independente para os casos Covid-19 (OR 5,5; IC 95% 2,27-24; p=0,02) e não houve possibilidade de estimar o risco da presença de ventilação mecânica. Estes dois fatores novamente demonstram a gravidade destes pacientes e o suporte de terapia intensiva que eles necessitam.

Por fim, a neoplasia foi a condição mais frequente em pacientes não Covid-19. Este fato pode ser justificado pelo perfil do HSPE, uma vez que o serviço atende pacientes idosos onde a neoplasia prevalece como condição para internação e diagnóstico.

Algumas limitações do estudo consistem em ser análise de um centro único e não ter avaliado critérios de gravidade dos pacientes, porém teve casuística considerável para avaliar diferenças entre pacientes Covid-19 e não Covid-19.

CONCLUSÃO

A candidemia permanece com uma infecção altamente prevalente no HSPE e com um aumento na incidência em pacientes com Covid-19. A comparação das coortes Covid-19 *versus* não Covid-19 demonstrou internação em UTI e ventilação mecânica como fatores de risco relacionados a gravidade para pacientes com Covid-19. Não houve diferenças na distribuição das espécies, na prevalência de outros fatores de risco nem na mortalidade. Porém, mais estudos são necessários para entender a fisiopatogenia e a importância da candidemia em pacientes com Covid-19 e assim tentar estabelecer medidas preventivas e terapêuticas para diminuir a incidência e a gravidade desta infecção.

REFERÊNCIAS

1. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST. COVID-19: a global challenge with old history, epidemiology and progress so far. Molecules. 2020; 26(1):39.
2. Rodriguez-Morales AJ, Gallego V, Escalera-

-Antezana JP, Mendez CA, Zambrano LI, Franco-Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: the implications of the first confirmed case in Brazil. Travel Med Infect Dis. 2020; 35:101613.

3. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: should we be concerned? Rev Iberoam Micol. 2020; 37(2):41-46.

4. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: akey role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. 2020; 20(6):355-62.

5. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. J Clin Microbiol. 2006; 44(8):2816-23.

6. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. Mycoses. 2021; 64(2):152-156.

7. Riche CV, Cassol R, Pasqualotto AC. Is the frequency of candidemia increasing in COVID-19 patients receiving corticosteroids? J Fungi. 2020; 6(4):286.

8. Ezeokoli OT, Pohl CH. Opportunistic pathogenic fungal co-infections are prevalent in critically ill COVID-19 patients: are they risk factors for disease severity? S Afr Med J. 2020;110(11):1081-85.

9. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Killberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. Intensive Care Med. 2017; 43(9):1225-38.

10. Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EY, Lui GC, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. Gastroenterology. 2020; 159(4):1302-10.

11. Arastehfar A, Carvalho A, Nguyen MH, Hedayati MT, Netea MG, Perlin DS, Hoenigl M. COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): an underestimated complication in the absence of immunological predispositions? J Fungi. 2020; 6(4):211.

12. Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. J Clin Microbiol. 2011; 49(5):1866-71.

13. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324(13):1307-16.

Avaliação do perfil demográfico clínico-laboratorial de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início tardio

Evaluation of the clinical-laboratory demographic profile of patients with systemic lupus erythematus of late start

Marcelo Nora Resende[1], Nafice Costa Araujo[1]

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune, crônica, inflamatória do tecido conjuntivo e que acomete múltiplos órgãos e sistemas. A doença afeta, preferencialmente, mulheres na idade reprodutiva. No entanto, não há faixa etária isenta de seu acometimento. A literatura estabeleceu que o diagnóstico de afecção de início tardio fosse caracterizado pelo aparecimento da doença em pacientes com idade maior ou igual há 50 anos (3-20% dos casos). Em comparação com pacientes mais jovens, geralmente apresentam atraso no diagnóstico e ocorrência menos comum de manifestações graves. A idade continua sendo um dos principais preditores de diminuição da sobrevida. **Objetivo:** Descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial de pacientes com LES de início tardio no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP. **Métodos:** Estudo retrospectivo, de 1995 a 2019, que incluiu 50 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico de início tardio, acompanhados no Ambulatório de Doenças Difusas do Tecido Conectivo, Serviço de Reumatologia. Eles foram comparados com um grupo de 179 pacientes selecionados aleatoriamente, oriundos do mesmo Ambulatório, diagnosticados com lúpus eritematoso sistêmico com idade inferior a 50 anos (precoce). **Resultados**: Do total de 229 pacientes com LES, 21,83% (N=50) eram pacientes com idade superior ou igual a 50 anos, sendo 98% (n = 49) do sexo feminino, com idade média de 57,52 ± 4,18 anos. Quanto à distribuição étnica, 20(40%) eram não brancos, 24(48%) brancos e em 8 (16%) dos pacientes a cor não foi referida. Em relação às manifestações clínico laboratoriais houve maior frequência da ocorrência de manifestações pulmonares (14% *vs* 4,46 %, p<0,0084), síndrome sicca (16% *vs* 6,7%, p<0,0083) e menor frequência de úlceras mucosa oral/nasal (12% *vs* 35,19%, p<0,000075) e artrite/artralgia (56% vs 74,86%, p<0,0095). Em relação às características laboratoriais, a positividade do anti-DNAds (20% *vs* 39,66%, p<0,010), do anti-RNP (20% *vs* 42,45%, p<0,0037) e anti-La (4% *vs* 18,43%, p<0,0038) foram menos frequentes nos idosos em comparação aos pacientes jovens. Em relação às comorbidades e doenças autoimunes associadas, houve maior manifestação de osteoporose (38% *vs* 11,7%, p<0,00000015), fraturas (26% *vs* 4,4%, p<0,0001), catarata (14% *vs* 2,2%, p<0,00021), úlcera péptica (6% *vs* 2%, p<0,000221), síndrome do anticorpo antifosfolípide (27% *vs* 27% , p< 0,00001) e Síndrome de Sjogren (18% *vs* 6,7%, p<0,0144) no grupo de pacientes de início tardio. **Conclusão:** A importância da realização de anamnese e exame físico minuciosos, com atenção especial para manifestações pulmonares e síndrome sicca e, menor frequência de alguns autoanticorpos específicos pode reduzir o atraso no diagnóstico em pacientes com idade superior a 50 anos. Ainda que a ocorrência de manifestações sejam menos graves nesta população, a idade ao diagnóstico continua sendo um dos principais preditores da diminuição da sobrevida nestes pacientes.

Descritores: Lupus Eritematoso Sistêmico; lupus eritematoso Sistêmico/comorbidades; doenças autoimunes.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune, chronic, inflammatory disease of the connective tissue that affects multiple organs and systems. The disease affects, preferably, women of reproductive age, however, no age group is exempt from its involvement. The literature established that the diagnosis of late-onset SLE is characterized by the onset of the disease in patients aged 50 years or older, occurring in 3-20% of cases. In comparison with younger patients, they usually have a delay in diagnosis and a less common occurrence of severe manifestations, however, age remains one of the main predictors of decreased survival in these patients. **Objective:** To describe the demographic, clinical and laboratory profile of patients with late-onset SLE in a tertiary hospital in the State of São Paulo. **Methods:** Retrospective study, from 1995 to 2019, which included 50 patients with late-onset SLE, followed at the Ambulatory of Diffuse Connective Tissue Diseases, Rheumatology Service. They were compared with a group of 179 patients randomly selected, from the same clinic, diagnosed with SLE under the age of 50 (early). **Results:** Of the total of 229 patients with SLE, 21.83% (n = 50) were patients aged over 50 years old, 98% (n = 49) being female, with a mean age of 57.52 ± 4.18 years. As for ethnic distribution, 20 (40%) were non-white, 24 (48%) white and in 8 (16%) of the patients the color was not reported. Regarding clinical laboratory manifestations, there was a higher frequency of pulmonary manifestations (14% vs 4.46%, p <0.0084), sicca syndrome (16% vs 6.7%, p <0.0083) and less frequency of oral / nasal mucous ulcers (12% vs 35.19%, p <0.000075) and arthritis / arthralgia (56% vs 74.86%, p <0.0095). Regarding laboratory characteristics, the positivity of anti-DNAds (20% vs 39.66%, p <0.010), anti-RNP (20% vs 42.45%, p <0.0037) and anti-La (4% vs 18.43%, p <0.0038) were less frequent in the elderly compared to young patients with SLE. Regarding comorbidities and associated autoimmune diseases, there was a greater manifestation of osteoporosis (38% vs 11.7%, p <0.00000015), fractures (26% vs 4.4%, p <0.0001), cataracts (14 % vs 2.2%, p <0.00021), peptic ulcer (6% vs 2%, p <0.000221), antiphospholipid antibody syndrome (27% vs 27%, p <0.00001) and Sjogren (18% vs 6.7%, p <0.0144) in the group of patients with late-onset SLE. **Conclusion:** The importance of conducting thorough anamnesis and physical examination, with special attention to pulmonary manifestations and sicca syndrome, and the lower frequency of some specific autoantibodies can reduce the delay in diagnosing SLE in patients over 50 years of age. Although the occurrence of manifestations is less severe in this population, age at diagnosis remains one of the main predictors of decreased survival in these patients.

Keywords: Lupus erythematosus, systemic; lupus erythematosus, systemic/ comorbidities; autoimmune diseases.

Correspondência:

Marcelo Nora Resende
E-mail: marceloresende4@gmail.com
Data de submissão: 10/01/2021
Data de aceite: 29/01/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, crônica, inflamatória do tecido conjuntivo e que acomete múltiplos órgãos e sistemas. De etiologia multifatorial, evolui em surtos de atividades variadas, entremeados por períodos de remissão e pode apresentar manifestações clínicas e laboratoriais pleomórficas. Fatores genéticos, ambientais e hormonais participam do desequilíbrio do sistema imune, com produção de auto-anticorpos dirigidos contra proteínas nucleares, em que alguns desses fatores comprovadamente participam da lesão tecidual. A doença acomete, preferencialmente, mulheres na idade reprodutiva. É mais incidente entre os 15 e 45 anos. No entanto, não há faixa etária isenta do acometimento dessa doença, que pode incidir tanto na infância quanto em idade mais avançada[1].

É relatado que o início do LES em pacientes com idade acima dos 50 anos ocorre em 3-20% dos casos. Essa idade ao iniciar tem um forte efeito modificador na apresentação clínica, curso da doença, resposta ao tratamento e prognóstico. Em comparação com pacientes mais jovens, os com início tardio geralmente apresentam atraso no diagnóstico e ocorrência menos comum de manifestações graves[2].

Dados da literatura sugerem que envolvimento pulmonar, serosite e síndrome sicca, são mais frequentes no LES de início tardio, enquanto nefrite, alopecia, fotossensibilidade, manifestações neuropsiquiátricas e rash malar ocorrem com menos frequência. Não apenas as características clínicas, mas também as manifestações sorológicas mudam com o envelhecimento. Em comparação com pacientes com LES de início precoce (idade menor que 50 anos), os mais idosos têm maior frequência de fator reumatóide e positividade para anticorpos antinucleares e menor frequência de positividade para anticorpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP), anti-Sm e hipocomplementenemia[3-5].

A ocorrência de manifestações menos graves no LES de idade superior a 50 anos pode ser explicada pela senescência no sistema imune, como a diminuição da resposta proliferativa de células T, resposta humoral inadequada das células B, aumento no número das células NK, aumento na produção de citocinas Th1 com diminuição de Th2 e involução do timo. Mesmo com a ocorrência de manifestações menos graves, a idade ao diagnóstico continua sendo um dos principais preditores da diminuição de sua sobrevida[3,6-9].

Em relação ao atraso no diagnóstico, esse pode ser explicado pelos sintomas insidiosos, pelas manifestações não específicas, pela ausência de lesões cutâneas características e suspeita de outras doenças da faixa etária, como neoplasias, doenças cardiovasculares e infecções. O intervalo entre os sintomas e o diagnóstico em pacientes maiores de 50 anos varia entre 19-50 meses se comparado com menores de 50 anos que varia entre 5-24meses[4-6,10].

OBJETIVOS

Objetivo geral

Descrever o perfil demográfico, clínico e laboratorial de pacientes com LES de início tardio

Objetivo secundário

Avaliação dos fatores que levam ao atraso do diagnóstico em pacientes com LES com idade superior a 50 anos de idade.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo, de 1995 a 2019, que incluiu 50 pacientes com LES de início tardio no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, acompanhados no Ambulatório de Doenças Difusas do Tecido Conectivo, Serviço de Reumatologia. Esse grupo foi comparado com 179 pacientes selecionados aleatoriamente do mesmo Ambulatório, com diagnóstico de LES de início precoce. Os dados avaliados foram coletados dos prontuários eletrônicos dos pacientes. Para análise dos dados foram utilizados os testes estatísticos apropriados:

médias, desvio-padrão, frequência, qui–quadrado, foi considerado p significativo quando menor que 0,05. Não foram ou serão divulgados os nomes dos pacientes incluídos no estudo.

RESULTADOS

Dos incluídos, 21,83% (N=50) eram pacientes com idade superior ou igual a 50 anos, dos quais 98% (N=49) do sexo feminino.

A média de idade era 57,52 ± 4,18 anos e a média de tempo ao diagnóstico de 8,84 ± 3,46 anos. A proporção de mulheres para cada homem acometido era maior do que a relatada em literatura. Quanto à distribuição étnica 20(40%) eram não brancos, 24(48%) brancos e em 8(16%) a cor não foi referida. Em relação às manifestações clínico laboratoriais houve maior frequência da ocorrência de manifestações pulmonares nos pacientes com início tardio comparados aos de início precoce (14% *vs* 4,46%, p<0,0084) e síndrome sicca (16% *vs* 6,7%, p<0,0083). Lúpus cutâneo crônico (18% *vs* 12,28%, p=0,18), serosite (24% *vs* 26,62%, p=0,77), vasculite (6% vs 5,58%, p=0,91) e plaquetopenia (20,0% *vs* 15,1%, p=0,40) não apresentaram diferença significante. Houve menor frequência de úlceras de mucosa oral/nasal (12% *vs* 35,19%, p<0,000075) e artrite/artralgia (56% *vs* 74,86%, p<0,0095) com significância estatística. Já lúpus cutâneo agudo (56% *vs* 66,48%, p=0,17), alopecia (14% *vs* 28,49%, p=0,056), nefrite (28 % *vs* 37,43%, p=0,21), manifestações neuropsiquiátricas (8% *vs* 13,40%, p=0,29), anemia hemolítica (6% *vs* 10,6%, p=0,32), leucopenia/linfopenia (48,48% *vs* 74,0%, p=0,70) e fenômeno de Raynaud (6% *vs* 8,9%, p=0,505) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Em relação às características laboratoriais, a frequência do anti-DNAds (20% *vs* 39,66, p<0,010), do anti-RNP (20% *vs* 42,45%, p<0,0037) e do anti-La (4% *vs* 18,43%, p<0,0038), foram menos frequentes nos pacientes com LES de início tardio quando comparados aos de início precoce com diferença estatisticamente significativa. Anticorpos antinucleares (92% *vs* 96,64%, p=0,051), anti-SM (26% *vs* 27,9%, p=0,08), antifosfolípides (12% *vs* 15,64%, p=0,52), hipocomplementenemia C3/C4 (24% *vs* 36,3%, p=0,10), Coombs direto (2% *vs* 5,5%, p=0,35), Anti–Ro (32% *vs* 39,1%, p=0,84), anti-SCL70 (2% *vs* 2,7%, p= 0,75) e fator reumatóide (2% *vs* 2,2%, p=0,92) foram menos frequentes nos idosos, porém, sem significância estatística (Tabela 1).

Tabela 1 - Manifestações clínico laboratoriais em lúpus eritematoso sistêmico de início precoce e tardio.

Manifestações	< 50 anos %	>50 anos %	P
Cutâneo Agudo	119(66,48)	28(56)	0,17
Cutâneo Crônico	23(12,28)	9(18)	0,18
Úlceras	63(35,19)	6(12)	<0,000074
Alopécia	51(28,49)	7(14)	0,056
Artrite/Artralgia	134(74,86)	28(56)	<0,0095
Serosite	47(26,62)	12(24)	0,77
Nefrite	67(37,43)	14(28)	0,21
Neurológico	24(13,4)	4(8)	0,29
Anemia Hemolítica	19(10,6)	3(6)	0,32
Leucopenia/ Linfopenia	74(74)	24(48,48)	0,70
Plaquetopenia	27(15,1)	9(20)	0,40
Pulmonares	8(4,46)	7(14)	<0,0084
Fenômeno de Raynaud	16(8,9)	3(6)	0,505
Sd Sicca	12(6,7)	8(16)	<0,0083
Vasculites	10(5,58)	3(6)	0,91
FAN	173(96,64)	45(92)	0,051
Anti – DNAds	71(39,66)	10(20)	<0,01
Anti – SM	49(27,9)	13(26)	0,08
Antifosfolípide	28(15,64)	6(12)	0,52
Complemento baixo C3/C4	65(36,3)	12(24)	0,10
Coombs direto	9(5,5)	1(2)	0,35
Anti – RNP	76(42,45)	10(20)	<0,0037
Anti – Ro	70(39,1)	16(32)	0,84
Anti – La	33(18,43)	2(4)	<0,012
Anti – Scl 70	5(2,7)	1(2)	0,75
Fator Reumatóide	4(2,2)	1(2)	0,92

Em relação às comorbidades e doenças autoimunes associadas, houve maior manifestação de osteoporose (38% *vs* 11,7%,

p<0,00000015), fraturas (26% *vs* 4,4%, p<0,0001), catarata (14% vs. 2,2%, p<0,00021), úlcera péptica (6% *vs* 2%, p<0,000221), síndrome do anticorpo antifosfolípide (27% *vs* 27%, p<0,00001) e síndrome de Sjogren (18% *vs* 6,7%, p<0,0144) no grupo de pacientes com LES de início tardio (Tabela 2).

Tabela 2 - Comorbidades e doenças autoimunes em LES de início precoce e tardio.

Comorbidades	< 50 anos n (%)	>50 anos n (%)	P
Osteoporose	21(11,7)	19(38)	<0,00000015
Fraturas	8(4,4)	13(26)	<0,0001
HAS	84(46)	30(60)	0,102
Dislipidemia	43(24)	6(12)	0,066
Diabetes melittus	15(8,3)	7(14)	0,23
Hipotireoidismo	32(17,87)	16(32)	0,12
Distúrbios psquiátricos	18(10)	6(12)	0,69
Obesidade	15(8,3)	2(4)	0,29
Glaucoma	9(5)	3(6)	0,78
Catarata	4(2,2)	7(14)	<0,00058
IAM	8(4,4)	4(8)	0,32
AVE	12(6,7)	3(6)	0,86
ICC	3(1,6)	7(14)	<0,000163
Neoplasias	16(8,9)	5(10)	0,881
Ulcera péptica	2	6	<0,000221
Trombose	22(12,2)	4(8)	0,39
Arritmias	5(2,7)	4(8)	0,09
IRC	8(4,4)	4(8)	0,32
Tuberculose	2(1,1)	2(4)	0,16
Hepatite B	1(0,5)	0	NR
Hepatite C	1(0,5)	0	NR
HIV	0	1(2%)	NR
Endocardite	2(1,1)	2(4)	0,1688
SAF	27(15)	27(15)	<0,00001
SSJ	12(6,7)	9(18)	<0,0144
ES	4(2,2)	3(6)	0,71
AR	3(1,6)	1(2)	0,877
DM/PM	2(1,1)	1(2)	0,627

DISCUSSÃO

Os dados aqui apresentados corroboram os dados da literatura em relação a percentagem de pacientes com LES de início tardio, porém, há um predomínio no sexo feminino bem superior ao descrito. Como o serviço onde este estudo foi realizado é referência para todo o estado, a maioria dos pacientes vem encaminhados. Assim, casos de LES de início tardio em homens talvez não estejam sendo reconhecidos pelos serviços não-especializados[11].

Quanto à distribuição étnica, o percentual de não brancos e brancos foi semelhante, porém vale ressaltar que é difícil a correta classificação racial no país, devido ao alto grau de miscigenação[12].

Em relação a manifestações clínicas e laboratoriais as percentagens foram semelhantes às descritas em inúmeros trabalhos. Estudo do grupo Latino–Americano para Estudo com Lúpus (GLADEL), mostrou que o tempo entre início dos sintomas e o diagnóstico foi superior naqueles com início da doença após os 50 anos, além de reforçar a frequência de doença intersticial pulmonar, hipertensão puWlmonar e síndrome sicca como mais frequentes nos pacientes com doença de idade tardia[13].

Vale ressaltar que LES de início tardio apresenta menos manifestações cutâneas em comparação ao de início precoce, contribuindo para tempo de atraso ao diagnóstico. Essa diferença é explicada devido à senescência do sistema imunológico, com menor produção de citocinas aos queratinócitos, diminuição da densidade das células de Langerhans e redução na produção de células T o que resulta em menor ativação das células B, além de que homens possuem menos manifestações cutâneas demonstradas em alguns estudos, incluindo erupção malar, úlceras de mucosa e alopecia[14].

Por se tratar de doença com manifestações clínicas sistêmicas por pleomórficas e heterogêneas, o diagnóstico diferencial

é amplo, envolvendo doenças reumáticas autoimunes, doenças infecciosas, como Hepatite B e C, HIV, endocardite, neoplasias, incluindo doenças linfoproliferativas, mieloma múltiplo e neoplasia de pulmão, além de doenças cardiovasculares. Pacientes com LES de início tardio apresentam mais comorbidades do que os de início precoce, especialmente hipertensão arterial, doença cardiovascular, doença ulcerosa péptica, osteoporose e fraturas. Os percentuais aqui encontrados foram semelhantes aos descritas na literatura[15-16].

CONCLUSÃO

A importância da realização de anamnese e exame físico minuciosos, com atenção especial para as manifestações pulmonares, síndrome sicca e menor frequência de alguns auto-anticorpos específicos podem reduzir o atraso no diagnóstico de LES em pacientes com idade superior a 50 anos. Ainda que a ocorrência de manifestações sejam menos graves nesta população, a idade ao diagnóstico continua sendo um dos principais preditores da diminuição da sobrevida nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Tsokos GC. Overview of cellular immune function in systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG. Systemic lupus erythematosus. 4th ed. California: Elsevier; 2004. p. 29- 92.

2. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. Medicine (Baltimore) 2004; 83 (6):348-59.

3. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E. Lúpus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. Lupus. 2015; 24 (6):536-45.

4. Rovensky J ,Tuchynová A. Systemic lúpus erythematosus in the elderly. Autoimmun Ver. 2008; 7(3):235-9.

5. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S. Late-onset systemic lúpus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. Clin Rheumatol. 2013; 32(7):1053-1058.

6. Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, Amoura Z. Late-onset systemic lupus erythematosus. Drug Aging. 2012; 29(3):181-89.

7. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Brito MP, López-Soto A, Font J. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. Lupus. 2003; 12(5):341-55.

8. Merola JF, Bermas B, Lu B, Karlson EW, Massarotti E, Schur PH, Costenbader KH. Clinical manifestations and survival among adults with (LES) according to age at diagnosis. Lupus. 2014; 23(8):778-84.

9. Yung RL. Changes in immune function with age. Rheum Dis Clin North Am. 2000; 26(3):455-73.

10. Lalani S, Pope J, De Leon F, Peschken C. Members of CaNIOS/1000 faces of lúpus. Clinical features and prognosis of late-onset sustemic lúpus erythematosus: results from the 1000 faces of lúpus study. J Rheumatol. 2009; 37(1):38-44.

11. Sato EI, Natour J, Martineli VP, Assis LS, Faräo SR, Medeiros EL, Atra E. Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Rev Bras Reumatol. 1991; 31(2):57-62.

12. Danchenko N, Satia JÁ, Anthony MS. Epidemiology of systemic lúpus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus. 2006; 15 (5): 308-18.

13. Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, Wojdyla D, Jacobelli S, Massardo L, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup. Lupus. 2015; 24(8):788-95.

14. Medlin JL, Hansen KE, Fitz SR, Bartels CM. Systematic review and meta – analysis of cutaneous manifestation in late versus early onset. Semin Arthritis Rheum. 2016; 45(6):691–97.

15. Tang Z, Chen D, Yang S, Zhang H, Hu W, Liu Z, Li L. Late onset lupus nephritis: analysis of clinical manifestations and renal pathological features in Chinese patients. Rheumatol Int. 2011; 31(12):1625-9.

16. Bertoli AM, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Fernández M, Vilá LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort. XXXIII. Clinical [corrected] features, course, and outcome in patients with late-onset disease. Arthritis Rheum. 2006; 54(5):1580-87.

Perfil clínico epidemiológico dos pacientes com hepatite auto imune

Epidemiological clinical profile of patients with autoimmune hepatitis

Camila Toledo Turano[1], Renata da Silva Moutinho[1], Raul Carlos Wahle[1], Paula Bechara Poletti[1]
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A hepatite autoimune é uma doença hepática inflamatória crônica e rara, de natureza autoimune que se caracteriza por acometer predominantemente indivíduos do sexo feminino e que cursa com diferentes apresentações clínicas no momento do diagnóstico sendo que existem poucos dados epidemiológicos no Brasil em relação a essa afecção. **Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico dos portadores da afecção em seguimento no ambulatório de Gastrenterologia Clínica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo, SP, Brasil. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo e observacional, com análise de dados de prontuário dos pacientes, no período de julho de 2002 a julho de 2020. **Resultados:** Foram selecionados 35 pacientes com predomínio do gênero feminino (91,4%) e com média etária de 54,7 ± 14,2 anos. A presença de doença autoimune extra-hepática foi observada em 45,7% dos casos com predomínio de tireoidite (31,4%). Em relação à forma de apresentação inicial, 59,4% dos pacientes cursaram com quadro agudo ictérico, 31,3% com elevação isolada de transaminases séricas e 6,3% com cirrose hepática descompensada. No momento do diagnóstico, 50% tinham elevação de gamaglobulinas, 79,4%, cursavam com FAN padrão positivo e 37,4% apresentavam anticorpo anti músculo liso positivo. Em relação à avaliação histológica inicial, a presença de fibrose avançada (F3/F4) ocorreu em 39,2% e o achado histológico típico da hepatite autoimune mais observado, foi de hepatite de interface, em 58,3%. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou uma elevada predominância do gênero feminino entre os portadores de hepatite autoimune com média etária superior à observada nos demais estudos antes realizados em nosso país. Já em relação à principal forma de apresentação clínica inicial, a forma aguda ictérica foi predominante semelhante aos demais estudos nacionais. A presença de fibrose avançada na avaliação histológica inicial esteve presente uma considerável proporção de pacientes.

Descritores: Hepatite autoimune; epidemiologia; características clínicas.

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune hepatitis (HAI) is a rare and rare inflammatory liver disease of an autoimmune nature that is characterized by predominantly affecting female individuals who have different clinical presentations at the time of diagnosis, with little epidemiological data in Brazil in relation to that affection**. Objective:** To trace the epidemiological profile of HAI patients being followed up at the Clinical Gastroenterology outpatient clinic of the Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brazil. **Methods:** Descriptive, retrospective and observational study, with analysis of data from patients' medical records, from July 2002 to July 2020**. Results:** 35 patients were selected, with a predominance of females (91.4%) and with a mean age observed of 54.7 ± 14.2 years. The presence of extrahepatic autoimmune disease was observed in 45.7% of the cases with a predominance of thyroiditis (31.4%). Regarding the initial presentation, 59.4% of the patients had an acute jaundice, 31.3% had isolated elevated serum transaminases and 6.3% with decompensated liver cirrhosis. At the time of diagnosis, 50% had elevated gamma globulins, 79.4% had a positive standard ANA and 37.4% had positive anti-smooth muscle antibody. In relation to the initial histological evaluation, the presence of advanced fibrosis (F3/F4) occurred in 39.2% and the typical histological finding of the most frequently observed in HAI patients was of interface hepatitis in 58.3%. **Conclusion:** The present study showed a high prevalence of females among HAI patients with an average age higher than that observed in other studies already carried out in our country. Regarding the main form of initial clinical presentation, the acute icteric hepatitis was predominant and the presence of advanced fibrosis in the initial histological evaluation was observed in a considerable proportion of patients**.**

Keywords: Autoimmune hepatitis; epidemiology; clinical characteristics.

Correspondência:

Camila Toledo Turano
E-mail: camilatturano@gmail.com
Data de submissão: 08/02/2021
Data de aceite: 23/07/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Gastroenterologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 15º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A hepatite autoimune (HAI) é uma doença inflamatória crônica rara que se caracteriza, na histologia hepática, pela presença de hepatite de interface e níveis séricos aumentados de auto anticorpos especialmente antinúcleo (FAN) e anti-músculo liso (AML) e imunoglobulinas além de elevação predominante de transaminases séricas.

A prevalência e expressão clínica variam de acordo com a etnia. A doença é mais comum e mais severa em aborígenes dos Estados Unidos quando comparada com os caucasianos. A prevalência na Europa varia entre 15-25 casos por 100.000 habitantes. Foi relatada uma prevalência bem menor na maioria dos países asiáticos [1-2]. A incidência na Europa e Estados Unidos varia de 0,9 a 1,9 casos por ano/100.000 habitantes.

A etiologia e fisiopatologia não estão totalmente definidas. Estudos mostram a relação entre a exposição de fatores ambientais em pacientes com alteração imunológica que desencadearia a formação de auto anticorpos e inflamação hepática. A apresentação clínica é variável sendo que muitos pacientes podem permanecer assintomáticos por vários anos e cursarem com quadro de hepatite aguda no momento do diagnóstico. Alguns podem até mesmo manifestar o quadro em fase mais avançada da doença com sinais de cirrose hepática e hipertensão portal [1, 3-5].

As mulheres são mais afetadas que os homens, em uma proporção média de 3,6:1 tanto em adultos como em crianças e pode afetar todas as etnias. O início da doença ocorre na infância e um segundo pico etário ocorre entre os 40-60 anos. Pode afetar até mesmo idosos [1,5-7].

Estudos preliminares unicêntricos realizados em algumas regiões do Brasil têm começado a traçar o perfil clínico-epidemiológico da HAI no Brasil e pode-se observar que os pacientes brasileiros adultos com HAI costumam ser de uma faixa etária mais jovem no momento do diagnóstico em relação a outros países da América Latina. Além disso observou-se maior proporção da forma de hepatite aguda ictérica quanto à apresentação clínica inicial em relação em coortes norte-americanas e latino-americanas [8-12].

OBJETIVO

Traçar o perfil clínico-epidemiológico de pacientes adultos com diagnóstico de HAI no ambulatório de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia Clínica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de estudo analítico, descritivo e retrospectivo com análise de prontuários dos pacientes atendidos no ambulatório com diagnóstico de HAI, estabelecido através dos achados histopatológicos de biópsia hepática e achados laboratoriais (elevação de transaminases e presença de auto-anticorpos específicos e imunoglobulinas em títulos altos). Todos foram classificados nos critérios estabelecido pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune[13]. Foram coletados dados no período de julho de 2002 até julho de 2020.

Os critérios de inclusão foram pacientes adultos em acompanhamento ambulatorial com diagnóstico confirmado de HAI pelos diferentes métodos supracitados. Já os critérios de não inclusão foram: casos com informações incompletas no prontuário, diagnóstico concomitante de hepatites virais B e/ou C, infecção pelo HIV, presença de outras doenças hepáticas crônicas e/ou presença de injúria hepática induzida por drogas, presença de carcinoma hepatocelular concomitante, significativa ingesta alcoólica (>40g/dia em homens e 20g/dia em mulheres), presença de forma de sobreposição de outras doenças autoimunes hepáticas como cirrose biliar primária e/ou colangite esclerosante primária e pacientes que já em uso regular de corticóides por outra indicação não relacionado à HAI.

Na análise epidemiológica foram analisados: gênero, idade no diagnóstico e presença de outra doença auto-imune. Foram avaliados achados laboratoriais, como níveis de AST, ALT, função hepática (plaqueta, albumina, bilirrubina, INR), imunoglobulinas, anticorpos anti-núcleo (FAN), anti-músculo liso (AML), anti-mitocôndria (com titulação >1:40), eletroforese de proteína, sorologias virais e função renal. Discutiu-se sobre a apresentação clínica no momento do diagnóstico (curso agudo com icterícia, cirrose descompensada, elevação isolada de enzimas hepáticas, outras formas).

A biópsia hepática foi realizada por via percutânea após assinatura do consentimento informado conforme protocolo do serviço e todas as mostras foram revisadas pelo mesmo médico especializado em patologia hepática.

O banco de dados foi tabulado em planilha Excel do Microsoft Office 365®. As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio padrão enquanto as variáveis categóricas foram descritas como frequências simples e percentagem.

RESULTADOS

Inicialmente, foram considerados 42 pacientes com diagnóstico de HAI. Destes, sete não satisfizeram os critérios pré-estabelecidos para a inclusão na amostra. Desta forma, 35 pacientes foram elegíveis para o estudo. A maioria foi do gênero feminino (91%), com média de idade de 54,7 ± 14,2 anos. A presença de doença autoimune associada foi de 45,7%, com predomínio de doença tireoidiana em 11 casos (31,4%). Em relação à forma de apresentação inicial, 59,4% dos pacientes cursaram com quadro agudo ictérico, 31,3% com elevação isolada de transaminases séricas e 6,3% apresentam cirrose hepática descompensada. Os dados clínico-demográficos se encontram na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos casos de hepatite autoimune

Variáveis		N = 35
Idade, anos		54,7 ± 14,2
Gênero, n (%)	Feminino	32 (91,4)
	Masculino	3 (8,6)
Doença autoimune associada, n (%)	Sim	16 (45,7)
	Doença tireoidiana, n (%)	11 (31,4)
Formas de apresentação inicial, n (%)	Curso agudo com icterícia	19/32 (59,4)
	Cirrose descompensada	2/32 (6,3)
	Aumento isolado de transaminases	10/32 (31,3)

Na apresentação inicial, 33 (94,3%) dos pacientes cursaram com aumento sérico de AST e/ou ALT e 50% apresentavam gamaglobulina > 1,5x do limite superior da normalidade. A presença de auto anticorpos foi observada na maioria dos pacientes, sendo FAN identificado em 79% dos casos e AML em 37,5%. Os resultados laboratoriais encontrados estão na Tabela 2.

Tabela 2 - Perfil laboratorial na apresentação inicial dos casos (N=35)

Variável	Média (Min-Max)	%
Aspartato aminotransferase, U/L	217 (14 - 4577)	
Alanina aminotransferase, U/L	251 (10 - 6108)	
Bilirrubina total, mg/dL	2,2 (0 - 20)	
Bilirrubina direta, mg/dL	1,22 (0 - 19)	
Albumina, g/dL, (média ± desvio-padrão)	3,3 ± 0,75	
INR	1,22 (0,95 - 2,97)	
Gamaglobulina	1,82 (0,8 - 4,95)	50
FAN positivo (> 1/40)		79
Anti-músculo liso reagente (>1/40)		38
Anti-mitocôndria positivo		6,1

Em relação à avaliação histológica inicial, a presença de fibrose moderada (F2) foi identificada em 28,6%, fibrose avançada (F3) ocorreu em 14,3% e cirrose (F4) em 25% dos casos. Os achados histopatológicos que contribuiram para o diagnóstico da doença como rosetas, plasmócitos e hepatite de interface foram identificados em 34,6%, 46,2% e 58,3%, dos casos respetivamente.

DISCUSSÃO

A HAI representa uma doença hepática crônica rara que pode ocorrer em diferentes etnias. Apresenta um padrão bimodal de acometimento etário com um primeiro pico na infância ou início da idade adulta e outro, ao redor dos 50 anos de idade. Entretanto, há uma grande variação de acometimento etário ao redor do mundo e em países como Dinamarca, Inglaterra e Japão, os pacientes idosos representam o grupo mais acometido diferentemente do observado em países da América Latina [2,12].

Ainda existem poucos estudos sobre o perfil epidemiológicos dos portadores de HAI no Brasil. Os primeiros trabalhos de Terrabujo et al., e Couto et al., relatam uma média etária de acometimento inicial ao redor de 25 anos de idade, entretanto 2 trabalhos mais recentes realizados na região sul do país relatam maior pico de incidência acima dos 40 anos, idade semelhante ao observado no presente estudo. Essa maior média etária encontrada neste estudo, que atingiu 54.7 ± 14.2 anos, pode ser em parte atribuída ao perfil específico de usuários atendidos na instituição, conforme estudo de Scaldaferri, de 2019. O autor mostrou que do total de atendimentos médicos realizados na instituição no período de janeiro de 2015 a junho de 2016, 59% eram mulheres e 37% tinham mais de 60 anos de idade [8-12,14].

Além disso, a presença de outras doenças autoimunes concomitantes tem sido mais frequentemente relatada em adultos variando em 22 a 50% condizente com a frequência de 45,7% observado na nossa amostra [15-16].

Observou-se um amplo predomínio da doença no gênero feminino assim como já documentado pelos demais trabalhos em adultos publicados no Brasil que descrevem taxas entre 75 a 85,1% da casuística.

A apresentação clínica inicial da HAI ocorre na maioria das vezes na forma aguda com icterícia atingindo 59,4% esta amostra, semelhante ao observado em trabalho de Terrabuio et al. A presença de fibrose avançada e/ou cirrose na biópsia hepática representa um achado frequente e atinge 39,3% dos casos no momento do diagnóstico com índices menores do que os descritos nas séries nacionais anteriores [8-11].

Em relação aos auto-anticorpos na apresentação inicial, observou-se positividade elevada dos títulos do FAN, presente em 79% da amostra, semelhante ao recente trabalho de Fedrizzi et al., realizado em um centro de referência em Porto Alegre, RS, Brasil [11].

Este trabalho apresenta algumas limitações pois trata-se de um estudo retrospectivo unicêntrico e com um número reduzido de casos de HAI. Apesar disso, acredita-se que seja uma contribuição importante para o melhor entendimento do perfil clínico-epidemiológico de tal doença rara diante de nosso país continental. O aumento da média etária de casos de HAI documentado no presente estudo e já relatado por outros 2 estudos recentes na região Sul do Brasil se ratificado por estudos multicêntricos maiores e com maior representatividade nacional devem alertar para que o aumento gradual da incidência da doença em indivíduos ao redor dos 45-50 anos no nosso país [10-11].

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou uma elevada predominância do gênero feminino entre os portadores de hepatite autoimune com uma média etária superior à observada nos demais estudos já realizados no país. Já em relação à principal forma de apresentação clínica inicial, a forma aguda ictérica foi predominante,

semelhante aos demais estudos nacionais e a presença de fibrose avançada na avaliação histológica inicial estavam presentes em uma considerável proporção de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015; 63(4):971-1004.

2. Tanaka A. Autoimmune hepatitis: 2019 update. Gut Liver. 2020; 14(4):430-38.

3- Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Disease. Hepatology. 2020; 72(2):671-722.

4. Floreani A, Restrepo-Jiménez P, Secchi MF, Martin SD, Leung PS, Krawitt E, et al. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis. J Autoimmun. 2018; 95:133-43.

5. Enomoto H, Nishiguchi S. Similarities and differences in autoimmune hepatitis epidemiology between East and West: autoimmune hepatitis in East Asia, Southeast Asia, and South Asia. Inflamm Intest Dis. 2017; 1(4):150-8.

6. Czaja AJ, Global disparities and their implications in the occurrence and outcome of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2017; 62(9):2277–92.

7. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. World J Gastroenterol. 2015; 21(1):60-83.

8. Terrabujo DR. 20 Anos de hepatite auto-imune no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2008.

9. Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Guardia BD, Cançado EL. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2014; 59(2):592-600.

10. Soares JC, Borgonovo A, Maggi DC, Pasinato AP, Ramos FG, Dantas-Corrêa EB, et al. Liver dysfunction and fibrosis as predictors of biochemical response to autoimmune hepatitis treatment. Minerva Gastroenterol Dietol. 2016; 62(2):138-47.

11. Fedrizzi RS, Coral GP, Mattos AA, Mattos AZ, Tovo CV. Evaluation of patients with autoimmune hepatitis in a specialized outpatient clinic in Southern Brazil. Arq Gastroenterol. 2020; 57(4):361-65.

12. Terrabuio D, Porta G, Cançado E. Particularities of autoimmune hepatitis in Latin America. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020; 16(3):101-7.

13. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999; 31(5):929-38.

14. Scaldaferri ST. Contrato programa entre entes estatais: o caso do Hospital do Servidor Público Estadual - Francisco Morato de Oliveira [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2019.

15. Porta G, Carvalho E, Santos JL, Gama J, Borges CV, Seixas RB, et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. J Pediatr. 2019; 95(4):419-27.

16. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G, Cançado EL, Miura I, Pugliese R, et al. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. J Clin Gastroenterol. 2008; 42(3):300-5.

Perfil de pacientes oncológicos internados em enfermaria de clínica médica de um hospital terciário

Profile of oncological patients admitted to the medical clinic service of a tertiaty hospital

Ana Carolina Devito Grisotto [1], Lucas Soares Almada[1]

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Apresentar perfil descritivo dos pacientes oncológicos internados na enfermaria de clínica médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. **Método:** Foram avaliados os prontuários de pacientes oncológicos internados na enfermaria de clínica médica da instituição no período de fevereiro a agosto de 2020 quanto a características gerais, motivo da internação, momento do diagnóstico, indicação de cuidados paliativos e desfecho da internação. **Resultado:** O trabalho resultou em n = 450 prontuários, com 148 preenchendo critérios de inclusão. Pouco mais da metade era do sexo feminino, e a média de idade foi de 68,6 anos (±8,6). A dispneia foi o principal motivo de internação, seguida por síndrome consumptiva. Os sítios primários de neoplasia mais comuns foram respectivamente cólon, pulmão e mama. Pouco mais da metade dos pacientes preencheram critérios para indicação de cuidados paliativos, e destes, mais de 80% realmente receberam o cuidado. Verificou-se, também, que o desfecho final mais comum foi alta hospitalar, em quase metade dos casos, seguido de óbito. **Conclusão:** Grande parte dos pacientes internados na enfermaria de Clínica Médica foi de pacientes oncológicos e dentre estes, a maioria teve indicação de cuidados paliativos. É cada vez mais urgente o conhecimento acerca desses cuidados.

Descritores: Neoplasias; internação; cuidados paliativos.

ABSTRACT

Objective: This study aims to develop a descriptive profile of hospitalized oncologic patients in the internal medicine ward at the Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (Francisco Morato de Oliveira Hospital). **Method:** The medical records of hospitalized patients admitted to the internal medicine ward of the institution from February to August 2020 were evaluated regarding general characteristics, admission reasons, diagnosis time, palliative care indications, and hospitalization outcome. **Result:** The study resulted in n = 450 medical records, with 148 meetings the inclusion criteria. Just over half were female, and the average age was 68.6 years (±8.6). The dyspnea was the main reason for hospitalization, followed by pathologic weight loss. The most common primary neoplasias were colon, lung, and breast, respectively. Just over half of the patients met the criteria for palliative care, and, among those, more than 80% actually received the care for it. The results showed the most common outcome was hospital discharge, in almost half of the cases, followed by death. **Conclusion:** Most of the patients admitted to the internal medicine ward were oncologic patients and, among them, the majority had an indication for palliative care, which shows the increasing demand for knowledge on this field.

Kaywords: Neoplasms; commitment, palliative care.

Correspondência:

Ana Carolina Devito Grisotto
E-mail: anacarolinadg@yahoo.com.br
Data de submissão: 01/02/2021
Data de aceite: 09/06/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um processo vivenciado em todo o mundo, e de forma cada vez mais acelerada. No Brasil, de acordo com as projeções da Organização das Nações Unidas (ONU), estima-se que o número de idosos continuará crescendo, alcançando um pico apenas em 2085[1].

O elevado percentual de idosos traz desafios em diversos aspectos, especialmente na área da saúde. O aumento da expectativa de vida implica em aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e acarreta a necessidade de cuidados amplos e complexos, desde o diagnóstico aos cuidados curativos e paliativos.

Cuidados paliativos foram definidos pela ONU em 2002 como a "assistência promovida por uma equipe multidisciplinar, que objetiva a melhoria da qualidade de vida do paciente e seus familiares, diante de uma doença que ameace a vida, por meio da prevenção e alívio do sofrimento, por meio de identificação precoce, avaliação impecável e tratamento de dor e demais sintomas físicos, sociais, psicológicos e espirituais"[2].

Neste contexto, destacam-se os desafios impostos aos serviços de saúde pelo comportamento característico das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT): curso prolongado e necessidade de cuidados contínuos. Reforça-se a ideia de que todo paciente com doença ameaçadora à vida pode se beneficiar com cuidados paliativos. No mundo, 57 milhões de pessoas necessitam de cuidados paliativos por ano. Dentre as condições que ameaçam a vida em adultos com mais de 19 anos, as neoplasias são as doenças que mais requerem cuidados paliativos, e corresponde a quase 30% destas, seguidas de infecção por HIV, doenças cerebrovasculares e demência[3-4].

As DCNT impõem um custo financeiro elevado aos serviços de saúde referentes aos cuidados nas diversas esferas do tratamento, desde exames diagnósticos a múltiplas internações hospitalares devido a complicações agudas e sintomas inerentes à progressão da doença de base[5].

Nesse contexto, faz-se importante identificar o perfil de pacientes de determinado serviço de saúde, analisando os diagnósticos mais frequentes, os principais motivos de procura à unidade ambulatorial e de internação hospitalar e causas de óbito, para que se possa implementar estratégias para um melhor atendimento e com melhor custo-benefício.

OBJETIVO

Relatar o perfil descritivo sobre os pacientes oncológicos internados na enfermaria de clínica médica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

MÉTODOS

Foram avaliados os prontuários de pacientes oncológicos internados na enfermaria de clínica médica do Hospital do Servidor Público Estadual no período de fevereiro a agosto de 2020. Os dados analisados foram:

- Sexo;
- Idade;
- Motivo internação;
- Diagnóstico prévio ou durante a internação de doença oncológica;
- Indicação de cuidados paliativos previamente ou durante a internação;
- Diagnóstico oncológico mais comum;
- Desfecho da internação: alta, óbito ou transferência para outras especialidades.

Foram considerados critérios de inclusão:

- Pacientes entre 19 e 82 anos
- Diagnóstico de doença oncológica prévio ou durante a internação

Foram considerados critérios de não inclusão:

- Pacientes com idade menor ou igual a 18 anos

- Diagnóstico de neoplasia não confirmado por biópsia
- Pacientes internados em outras enfermarias do hospital

Foram considerados critérios de eleição a cuidados paliativos:

- Doença oncológica localmente avançada ou com metástases à distância[3]
- Ausência de proposta de tratamento curativo

Análise estatística

Para as análises foram utilizados os softwares R, versão 4.0.2 (2020-06-22), e RStudio, versão 1.2.5033.

Para as amostras que não apresentaram normalidade no tempo de internação, foi utilizado um teste não paramétrico (Teste de Wilcoxon), considerando significância estatística valor-p <0,05.

RESULTADOS

Foram avaliados 450 prontuários, dos quais 148 preencheram os critérios de inclusão.

Destes, 73 eram pacientes do sexo masculino (49,3%) e 75 do genêro feminino (50,7%). Quanto à idade, a idade mínima foi de 43 anos e a máxima de 79, com média de 68,6 anos e desvio padrão de 8,6 anos, conforme mostrado na (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Característica	N	FR%
Gênero		
Feminino	75	50,7
Masculino	73	49,3
Diagnóstico de neoplasia		
Prévio à internação	111	75,0
Durante a internação	37	25,0
Idade		
Média desvio-padrão	68,6±8,6	
(min-max)	(43-79)	

Os motivos da internação para a amostra de interesse estão descritos na tabela 2, que destaca a dispneia como o principal motivo, com 21,6% dos casos.

Tabela 2 - Motivos de internação entre os pacientes com diagnóstico de neoplasia (prévio ou na internação)

Motivo	N	FR%
Dispneia	32	21,6
Perda ponderal/ síndrome consumptiva	19	12,8
Síndrome álgica	18	12,2
Alteração de hábito intestinal	16	10,8
Sintomas respiratórios	15	10,1
Confusão mental	10	6,8
Febre	10	6,8
Alterações de pele	7	4,7
Alterações neurológicas	5	3,4
Síndrome edemigênica	5	3,4
Sintomas urinários	5	3,4
Sangramento	3	2,0
Síncope	2	1,4
Déficits neurológicos	1	0,7
Total	148	100,0

Analisando a tabela 3, por sua vez, percebe-se que os números absolutos e o percentual dos diagnósticos oncológicos (prévios ou realizados durante a internação) demonstram que no conjunto dos pacientes, o sítio primário mais comum foi o de neoplasia de cólon (20,9%), seguido de neoplasia pulmonar (14,8%), mama (12,1%), hematológica (7,4), ginecológica - exceto mama - (6,7%), próstata e trato urinário com(6,0%), sítio primário a esclarecer (5,4%) e as demais neoplasias identificadas que somaram 4% ou menos foram: neoplasia de pâncreas, cabeça e pescoço, esôfago, fígado, estômago, pele, sistema nervoso central e óssea.

Tabela 3 - Diagnóstico oncológico dos pacientes (prévio ou na internação)

Diagnóstico oncológico	N	%
Neoplasia de cólon	31	20,9
Neoplasia pulmonar	22	14,8
Neoplasia de mama	18	12,1
Neoplasia hematológica	11	7,4
Neoplasia ginecológica (exceto mama)	10	6,7
Neoplasia de próstata	9	6,0
Neoplasia do trato urinário	9	6,0
Neoplasia de sítio primário a esclarecer	8	5,4
Neoplasia de pâncreas	6	4,0
Neoplasia de cabeça e pescoço	5	3,3
Neoplasia de esôfago	4	2,7
Neoplasia de fígado	4	2,7
Neoplasia de estômago	3	2,1
Neoplasia de pele	3	2,1
Neoplasia do sistema nervoso central	3	2,1
Neoplasia óssea	2	1,3
Total	148	100

Quanto à definição sobre os cuidados paliativos, observou-se que, dos 148 pacientes, 80 eram elegíveis para os cuidados paliativos na internação (54,1%). Destes, 69 foram indicados aos cuidados paliativos (86,3%), dentre os quais, 48 foram avaliados pela equipe especializada (69,5%), conforme os dados demonstrados na tabela 4.

Tabela 4 - Eleição a cuidados paliativos

Cuidados Paliativos	N	%
Elegível a cuidados paliativos		
Sim	80	54,1
Não	68	45,9
Total	148	100
Indicação de cuidados paliativos		
Sim	69	86,3
Não	11	13,7
Total	80	100
Avaliação da equipe de cuidados paliativos		
Sim	48	69,5
Não	21	30,5
Total	69	100

Em relação ao desfecho final, observou-se que o mais comum foi a alta hospitalar, totalizando 68 pacientes (45,9%), seguido de óbito, 42 (28,4%).

Tabela 5 - Desfecho final

Desfecho final	N	%
Alta hospitalar	68	45,9
Óbito	42	28,4
Transferência para outra especialidade (exceto cuidados paliativos)	31	20,9
Transferência para enfermaria de cuidados paliativos	3	2,0
Transferência para outro hospital	3	2,0
Evasão hospitalar	1	0,1
Total	148	100

Sub-amostra: Indicados a cuidados paliativos

Para avaliar o impacto do tratamento da equipe de cuidados paliativos, separou-se a amostra de pacientes indicados a cuidados paliativos, medindo as diferenças entre tempo de internação entre os que foram tratados e os que não foram. A Figura 1 oferece os boxplots para a distribuição do tempo de internação entre os pacientes não avaliados pela equipe de cuidados paliativos e os avaliados. Pode-se observar que a mediana de tempo dos pacientes avaliados foi superior (8,5 dias versus 4 dias entre os não avaliados).

A média de tempo de internação dos pacientes avaliados pela equipe de cuidados paliativos foi de 10,6 dias (desvio padrão de 9,1 dias) contra 6,8 dias (desvio padrão de 6,6 dias), com p = 0,0286.

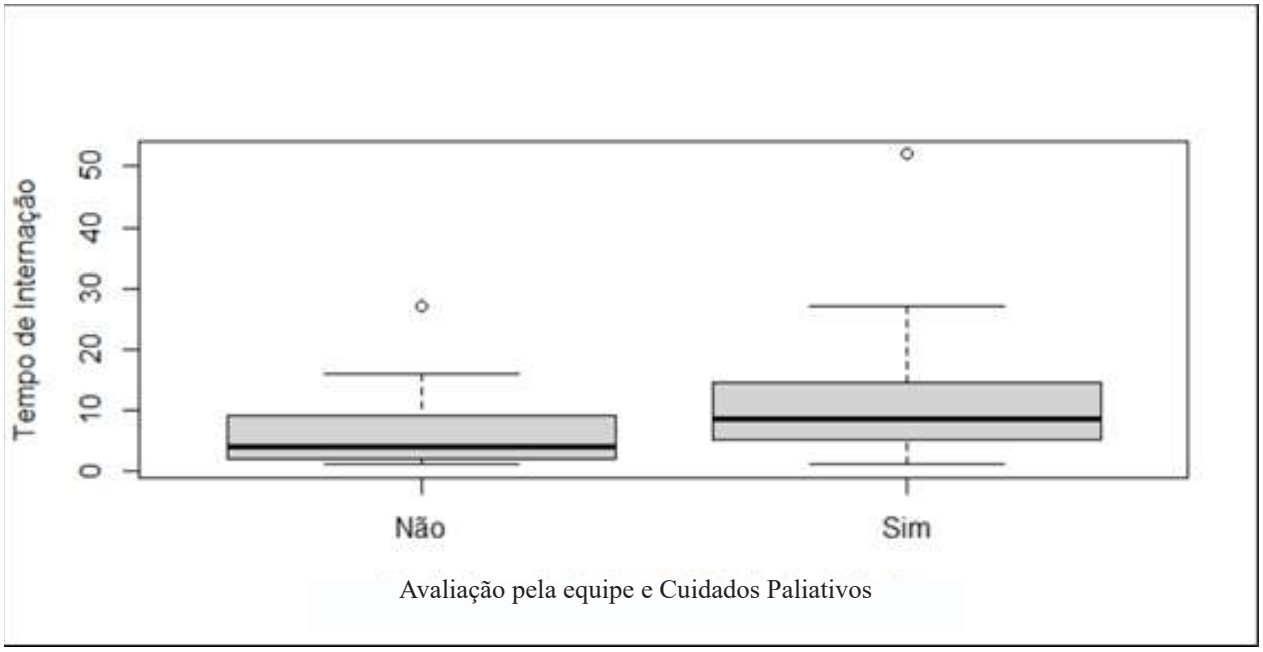

Figura 1 - Boxplots com a dispersão do tempo de internação (em dias) dos pacientes não avaliados e avaliados pela equipe de cuidados paliativos.

DISCUSSÃO

Atualmente, os cuidados paliativos - mesmo que indiretamente - fazem parte da rotina de qualquer enfermaria hospitalar, principalmente da Clínica Médica. Como os dados coletados apontaram, da amostra total de 450 pacientes (oncológicos e não oncológicos), 80 (17,7%) eram candidatos a cuidados paliativos (tabela 4). Essa realidade tende a crescer cada vez mais, devido à maior prevalência desse perfil de pacientes, com o passar dos anos. De todas as mortes mundiais de 2017, estima-se que 45,3% delas eram elegíveis para cuidados paliativos e que 40% delas correspondiam a idosos com 70 anos de idade ou mais[4].

Logo, não restam dúvidas a respeito da importância de o médico clínico dominar o conhecimento paliativo. Saber indicá-lo e saber aplicá-lo traduz-se em benefícios para os pacientes, que passam a ter melhor qualidade de vida, devido ao controle dos seus sintomas, além de um processo de morte mais tranquilo, sem sofrimento desnecessário[3].

No mundo, em 2020, os tipos com maior incidência de cânceres (exceto pele não melanoma) eram, dentre todas as idades e todos os sexos, respectivamente, mama (11,7%), pulmão (11,4%), e cólon (10%). No Brasil, destacam-se, respectivamente, os cânceres de mama, próstata e cólon. Dentre os sintomas mais prevalentes dos pacientes oncológicos já em cuidados paliativos, destacam-se a fadiga (77,8%), problemas excretores (77,5%) e incontinência urinária (71%). Esses dados diferem dos encontrados na enfermaria de Clínica Médica do Iamspe, onde os cânceres mais incidentes eram, respectivamente, cólon (20,9%), pulmão (14,8%) e mama (12,1%) (tabela 3). A dispneia (21,6%), a síndrome consumptiva (12,8%) e a dor (12,6%) foram os sintomas mais prevalentes a serem submetidos ao tratamento paliativo (tabela 2). Provavelmente, se esses dados fossem analisados de forma conjunta com todas as enfermarias e especialidades do hospital, as prevalências se aproximariam das encontradas no cenário brasileiro[6-8].

No presente estudo, evidencia-se que 54% dos pacientes oncológicos internados na enfermaria de Clínica Médica eram candidatos a cuidados paliativos. Desses, 86% realmente tiveram uma abordagem paliativa em suas condutas e 69% foram avaliados pela equipe especialista em cuidados paliativos do hospital. Foi constatado que os pacientes avaliados pela equipe especialista apresentaram um tempo maior de internação (10,6 dias x 6,8 dias) (figura 1), o que se justifica, em parte, pela maior complexidade dos sintomas e da gravidade apresentados. O estudo não conseguiu amostra suficiente para avaliar se os pacientes acompanhados pela equipe de cuidados paliativos apresentaram melhores desfechos, porém era evidente a melhora sintomática observada. Também não houve amostra suficiente para avaliar mudanças na proporção óbito/alta hospitalar.

Mais estudos serão necessários para avaliar o real impacto dos cuidados paliativos, porém não há dúvidas de que se trata de uma especialidade cada vez mais presente na nossa realidade. O estudo e o conhecimento dessa especialidade são importantes e imprescindíveis para o médico clínico atual.

CONCLUSÃO

Conclui-se que uma grande percentagem dos pacientes internados na enfermaria de clínica médica é de pacientes oncológicos e, dentre estes, é alta a indicação de cuidados paliativos. Faz-se, portanto, cada vez mais urgente o conhecimento acerca desses cuidados.

REFERÊNCIAS

1- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Ago 03]. Available from: https://population.un.org/wpp.

2- World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines [Internet]. 2nd ed. Geneva: WHO; 2002 [cited 2021 Ago 03]. Available from: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241545577/en/.

3- D'Alessandro MP, Pires CT, Forte DN, (Coord.). Manual de cuidados paliativos. São Paulo: Hospital Sírio-Libanês, Ministério da Saúde; 2020.

4- Connor SR. Global Atlas of Palliative Care [Internet]. 2nd ed. London: World wide Hospice Palliative Care Alliance; 2020. [cited 2021 Ago 03]. Available from: https://www.thewhpca.org/resources/global-atlas-on-end-of-life-care.

5- Nilson EA, Andrade RC, Brito DA, Oliveira ML. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde. Rev Panam Salud Publica. 2020; 44:e32.

6- International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages [Internet]. 2020 [cited 2021 Ago 03]. Available from:https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&modepopulation=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1.

7- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Cancer. Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária* (tabela 1) [Internet]. 2020 [citado 2021 Ago 04]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil.

8- Lancker AV, Velghe A, Hecke AV, Verbrugghe M, Noortgate NV, Grypdonck M, et al. Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage. 2014; 47(1):90-104.

Avaliação de fatores de risco para recidiva ou persistência de lesões intraepiteliais cervicais em pacientes submetidas à exérese da zona de transformação para prevenção de câncer de colo do útero

Assessment of risk factors for recurrence or persistence of cervical intraepithelial lesions in patients undergoing transformation zone excision for prevention of cervical cancer

Daniela Sayumi Tsuchiya[1], Maria Lucia de Martin Iglesias[1]

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar os fatores de risco para recidiva ou persistência de lesões intraepiteliais cervicais em pacientes submetidas à exérese da zona de transformação por cirurgia de alta frequência no período entre Janeiro de 2014 e Novembro de 2018 no setor de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia (GO) do Hospital do Servidor Público Estadual Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. **Metodologia:** Estudo observacional longitudinal retrospectivo do tipo Coorte. Foram coletadas informações epidemiológicas do banco de dados de pacientes do setor de Patologia do Trato Genital Inferior da instituição. No material da exérese foram avaliados dados como o resultado anatomopatológico, o comprometimento das margens cirúrgicas e a presença de extensão glandular. Realizou-se o acompanhamento pós intervenção durante 2 anos. As pacientes foram divididas em dois grupos, no primeiro, as que apresentaram persistência ou recidiva de lesões intraepiteliais cervicais de alto grau e no segundo, as pacientes sem essas características. Os dados foram registrados em planilha de Excel® e foi conduzida análise estatística através do programa Epi Info 7. **Resultados:** Foram incluídas 76 pacientes submetidas à EZT. A média de idade foi de 42,23 anos. No seguimento por 2 anos, 66 pacientes ficaram livres da lesão precursora (86,84%) e 10 (13,16%) apresentaram persistência ou recidiva. No grupo 1, 9 pacientes (90%) apresentaram extensão glandular e 1 não apresentou (10%) e no grupo 2, 23 pacientes (34,85%) apresentaram extensão glandular e 43 não (65,15%), p=0,013 risco relativo (RR) de 1,36 (1,09-1,70). **Conclusão:** Observou-se que a presença de extensão glandular se apresenta como fator de risco com significância estatística para persistência ou recidiva de lesões precursoras de câncer cervical após a exérese da zona de transformação, embora possam ser necessários novos estudos para correlação dos outros fatores de risco.

Descritores: Lesões intraepiteliais cervicais; recidiva; margens de excisão.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the risk factors for recurrence or persistence of intraepithelial lesions in patients treated with large loop excision of the transformation zone(LLETZ) in the period between January 2014 and November 2018 at "Hospital do Servidor Público Estadual" (HSPE). **Methodology:** Retrospective longitudinal observational cohort study at HSPE of patients treated with LLETZ between January 2014 and November 2018. Following epidemiological information was collected. The following data from the LLETZ material were evaluated: anatomopathological result, surgical margins, glandular involvement and volume. Follow-up was carried out for 2 years with cervical cytology, colposcopy and DNA HPV-test to assess the clinical evolution. Patients were discriminated in group 1, with persistence or recurrence of High-grade Squamous Intraepithelial Lesion and group 2 without these characteristics. The data was recorded in an Excel® spreadsheet and statistical analysis was conducted using the Epi Info 7 program. **Results:** A total of 76 patients who underwent LLETZ were included. The mean age was 42.23 (± 12.11) years. Regarding the LLETZ surgical margin, 51 patients (67.10%) had negative margins and 25 (32.89%) positive margins. The 2-years follow-up showed that 66 patients were free of the disease (86.84%) and 10 patients (13.16%) had recurrence. In group 1, 9 patients (90%) had glandular extension and1 did not (10%) and in group 2, 23 patients (34.85%) had glandular extension and 43 patients did not (65.15%), p = 0.013 relative risk (RR) : 1.36 (1.09-1.70). **Conclusion:** In this study, it was observed that the presence of glandular extension presents was a risk factor with statistical significance for persistence or recurrence of precursor lesions of cervical cancer after EZT, although further studies may be necessary to correlate other risk factors.

Keywords: Intraepithelial lesions of the cervix; recurrence; margins of excision.

Correspondência:

Daniela Sayumi Tsuchiya
E-mail: dani_sayumi@outlook.com
Data de submissão: 24/01/2021
Data de aceite: 12/03/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 4º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é o quarto mais frequente no mundo com aproximadamente 570.000 casos e 311.000 óbitos em 2018, principalmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, é a terceira neoplasia maligna mais frequente e a quarta em relação à mortalidade no sexo feminino. É um problema importante de saúde pública[1].

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, são esperados aproximadamente 16.590 casos novos no triênio de 2020-2022 com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres a cada ano[2].

A infecção pelo Papiloma Vírus Humano é necessária para o desenvolvimento de lesão intraepitelial de alto grau e do câncer cervical. A persistência de subtipos de HPV com potencial oncogênico e outros cofatores fundamentais para essa carcinogênese.

O HPV contém um genoma circular de ácido desoxirribonucleico (DNA) de cadeia dupla, que infecta as células epiteliais metabolicamente ativas através de microtraumas da superfície epitelial, chegando às células da camada basal. Dessa forma, ocorre a integração do genoma viral e a zona de transformação do colo do útero é considerada o principal local da carcinogênese mediada pela infecção, devido à presença de metaplasia escamosa. Outros cofatores de risco incluem o início precoce de atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, baixa condição econômica, tabagismo e uso de anticoncepcional oral[3-6].

Do ponto de vista histológico, as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) são consideradas lesões precursoras do câncer cervical e receberam diversas nomenclaturas ao longo dos anos. A mais atual esta no Projeto LAST *("Lower Anogenital Squamous Terminology") de* 2012, sistema que classifica os achados da histopatologia da mesma maneira que o exame citopatológico. São divididas em duas categorias conforme as lesões morfológicas HPV - induzidas: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau ou LSIL (do acrônimo em inglês de *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion)* que se refere ao NIC 1 e lesão intraepitelial escamosa de alto grau ou HSIL (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*), que inclui NIC 2 e NIC 3[7-8].

As HSIL são as verdadeiras lesões precursoras do câncer cervical; a NIC 2 compromete os dois terços do epitélio, com risco de 5% de evolução para carcinoma invasor e NIC 3, apresenta alterações nos três terços do epitélio, com perda total de polaridade e monotonia celular, com risco de 12%.

O diagnóstico e tratamento adequado das lesões intraepiteliais cervicais são de importância fundamental, tendo em vista que é a oportunidade de atuar com o objetivo de impedir a evolução para o carcinoma invasor[9].

Baseado nas diretrizes do consenso de 2019 da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia (ASCCP), o manejo inicial de lesões intraepiteliais de alto grau baseia-se principalmente no risco de progressão para câncer e na morbidade que o tratamento poderá ocasionar. A resolução por meio de métodos excisionais são os recomendados devido a vantagem de confirmar o diagnóstico histológico e invasão da lesão, além da possibilidade de ser terapêutica. Há três métodos excisionais que podem ser realizados: bisturi frio, cirurgia de alta frequência (CAF) e laser, os quais apresentam resultados semelhantes[10-12].

A excisão da zona de transformação (EZT) é dividida em três tipos, conforme a profundidade do canal a ser excisado. A escolha do tipo depende da topografia da lesão, se presente dentro ou fora da zona de transformação e do grau da lesão intraepitelial. O tipo 1 consiste na retirada de 0,8-1cm do canal; o tipo 2, 1,5-2 cm; e o tipo 3, 2-2,5 cm do canal. O método realizado pelo CAF é considerado primeira linha por ter execução mais rápida e a facilidade de poder ser realizado ambulatorialmente sob anestesia local, além de menores taxas de complicações imediatas, como sangramento; e tardias, como estenose cervical e incompetência istmo-cervical[13].

Independentemente do método escolhido é necessário realizar o seguimento após o tratamento de lesões intraepiteliais de alto grau, pois em até 25% dos casos pode ocorrer a persistência ou recidiva da lesão precursora a depender da amostra analisada.

Os fatores de risco mais estudados na literatura para a lesão residual ou recidiva são margem comprometida, idade acima de 50 anos, grau da doença tratada, persistência do HPV oncogênico, imunodeficiências, tabagismo ou multiparidade [14-15].

OBJETIVO

Avaliar os fatores de risco para recidiva ou persistência de lesões intraepiteliais cervicais em pacientes submetidas à exérese da zona de transformação por cirurgia de alta frequência no período entre Janeiro de 2014 e Novembro de 2018 no Setor de Patologia do Trato Genital Inferior do serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual.

MÉTODO

Estudo observacional longitudinal retrospectivo do tipo Coorte realizado no Setor de Patologia do Trato Genital Inferior do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

Foram coletadas informações do banco de dados do setor de PTGI, sendo incluídas pacientes submetidas à EZT por CAF entre Janeiro de 2014 e Novembro de 2018. Não foram incluídas as pacientes que apresentavam imunossupressão medicamentosa ou adquirida e foram excluídas as que tiveram diagnóstico de carcinoma invasor ou falta de seguimento adequado do tratamento ao longo do estudo.

Os dados epidemiológicos obtidos foram idade, idade da sexarca, raça, estado menopausal, número de gestações, tabagismo e vida sexual ativa no último ano.

Os resultados de exames citopatológicos prévios à EZT foram analisados e descritos de acordo com a Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais de 2006.[8]

O material de cada procedimento de EZT foi avaliado pelo Departamento de Patologia do HSPE para análise e confirmação histopatológica e descrito de acordo com a nomenclatura baseada na classificação de Richart, que divide em NIC 1, 2 ou 3. Em cada peça foram avaliados dados como margens cirúrgicas livres ou comprometidas, presença de extensão glandular e volume total, este foi calculado multiplicando-se o comprimento por altura e espessura da peça, se em peça única e quando realizada em mais peças, foi pela soma do volume das várias peças.

Após o procedimento de EZT, as pacientes foram orientadas a realizar o acompanhamento com realização de exame citopatológico e colposcopia seriados por 2 anos e teste de DNA-HPV após 6 meses do procedimento.

Foi considerado seguimento adequado quando as pacientes realizaram exame citopatológico e colposcopia em um período igual ou maior a dois anos da EZT. O resultado de pesquisa de DNA-HPV por técnica de biologia molecular foi descrito, porém não se considera seguimento inadequado para as pacientes que não o realizaram.

Com o propósito de correlacionar os fatores de risco para persistência ou recidiva das lesões precursoras as pacientes foram divididas em dois grupos: grupo 1 com recidiva ou persistência de lesões precursoras e grupo 2 sem essas características. Foi considerado como persistência da lesão, quando a biópsia teve resultado histopatológico NIC 2 ou 3 no primeiro exame de colposcopia após a EZT. Considerou-se recidiva, o aparecimento de biópsia de NIC 2 ou 3 após resultados de exame citopatológico e/ou colposcopia negativos.

Foram avaliados e correlacionados os seguintes dados: idade, sexarca precoce (definida pela FEBRASGO como início da atividade sexual antes dos 15 anos), status hormonal, tabagismo, vida sexual ativa, diagnóstico descritivo do exame citopatológico, resultado histopatológico da biópsia e da EZT, teste de DNA-HPV positivo após a EZT, margens cirúrgicas e presença de extensão glandular.

Todas as pacientes que ao longo do seguimento apresentaram recidiva ou persistência de lesão precursora foram submetidas à nova EZT. Aquelas que tiveram diagnóstico de invasão estromal no material da EZT foram encaminhadas ao grupo de oncologia pélvica para seguimento apropriado.

Os dados foram registrados em planilha

de Excel® a análise estatística foi realizada através do programa Epi Info 7. Os dados contínuos estão apresentados em média e desvio padrão ou mediana e quartis a depender da normalidade. As variáveis categóricas são reportadas através de percentagens. Foram conduzidos testes de correlação (Teste exato de Fisher, teste T de Student) a depender das características de distribuição dos dados. Em todas as conclusões obtidas através das análises realizadas utilizou-se o nível de significância igual a 5% ($p<0,05$).

RESULTADOS

Do total de 101 pacientes que foram submetidas à EZT no período de 2014 a 2018 no Setor de PTGI do HSPE, não foram incluídas 1 paciente com diagnóstico de HIV e 1 com hepatite C em uso de imunossupressor. Foram excluídas 21 que não fizeram o acompanhamento por 2 anos e 2 com diagnóstico de carcinoma invasor. Isso perfaz o total de 76 pacientes no estudo.

Os dados epidemiológicos da amostra total estudada podem ser observados na tabela 1.

Em relação aos dados epidemiológicos a média de idade na amostra estudada foi de 42,23 (± 12,11) anos, com variação entre 20 e 73 anos. Quanto a raça, 48 pacientes eram brancos, 6 de raça negra, 21 pardas e 1 amarela. Analisando a data da última menstruação, 60 pacientes estavam na menacme, enquanto 16 estavam na pós menopausa. No que diz respeito ao número de gestações, 20 eram nuligestas, 22 primigestas e 34 apresentavam mais de 2 gestações. Eram tabagistas 10 pacientes e 66 não tabagistas. Sobre a vida sexual no último ano, 18 não referiram relações sexuais e 58 sim. A sexarca precoce ocorreu em 19 pacientes e 57 apresentavam a primeira relação sexual após os 15 anos, com idade média de 18,50 (± 3,71) e variação de 12 até 30 anos.

Tabela 1 - Epidemiologia da amostra total.

Variáveis		Amostra completa	%
Idade (anos)	Média	42,23	
	Mediana	39	
	Mínimo-máximo	20-73	
	Desvio- padrão	12,11	
	<25 anos	3	3,95
	25-50 anos	54	71,05
	>50 anos	19	25
Sexarca (anos)	Média	18,5	
	Mediana	18	
	Mínimo-máximo	12-30	
	Desvio- padrão	3,71	
	Sexarca precoce (<15 anos)	19	25
Raça	Branca	48	63,15
	Negra	6	7,89
	Amarela	1	1,31
	Parda	21	27,6
Pós-Menopausa	Sim	16	21,05
	Não	60	78,95
Número de gestações	Nuligesta	20	26,32
	Primigesta	22	39,29
	≥ 2 gestações	34	60,71
Tabagismo	Sim	10	13,16
	Não	66	86,84
Vida sexual ativa no último ano	Sim	58	76,31
	Não	18	23,68

Os resultados dos exames citopatológicos prévios à EZT encontram-se na figura 1 e tabela 2.

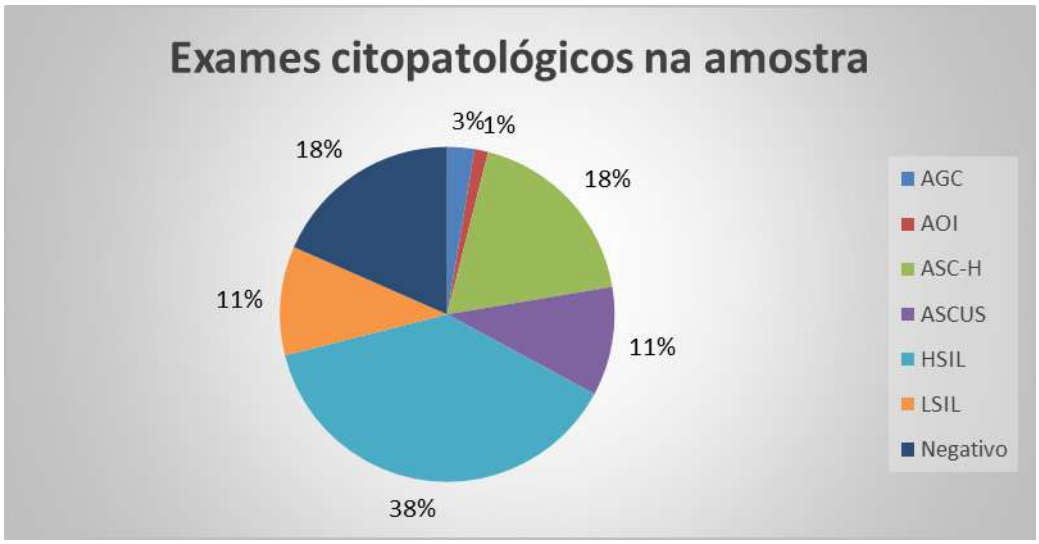

Figura 1 - Exames citopatológicos na amostra

Tabela 2 – Resultados dos exames citopatológicos na amostra

	Resultado	Número de Pacientes
Exames Citopatológicos	Células glandulares atípicas (AGC)	2
	Atipias de origem indefinida (AOI)	1
	Atipias em células escamosas, não podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)	14
	Atipias em células escamosas de significado indeterminado (ASCUS)	8
	Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL)	29
	Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL)	8
	Negativo	14
	Total	76

Os resultados do anatomopatológico do material das EZT (figura 2) se distribuíram da seguinte forma: 12 cervicite crônica (15,8%), 9 Neoplasia intra-epitelial cervical de grau 1 - NIC1 (11,8%), 22 Neoplasia intra-epitelial cervical de grau 2 – NIC2 (28,9%) e 33 Neoplasia intra-epitelial cervical de grau 3 - NIC3 (43,42%), sendo 12 NIC 3 com extensão glandular.

Figura 2 – resultado dos exames anatomopatológicos da EZT

Em relação à margem cirúrgica do material da EZT, 51 (67,10%) foram livres de lesão precursora e 25 (32,89%) possuiam margens comprometidas. Dessas 25 pacientes, 2 apresentaram margem interna e externa comprometidas (8%), 4 margem externa (16%) e 19 (76%) interna.

Na avaliação histológica de presença de extensão glandular no material da EZT em 32 peças (42,11%) houve presença de extensão e em 44 peças não houve (57,89%).

O volume total da peça do material retirado pela EZT foi em média, de 2,31 cc (± 3,83), mínimo de 0,18 e máximo de 16,20 cc.

Quanto ao teste de DNA-HPV de controle após a EZT, 45 pacientes (59,76%) realizaram-no, 23 (51,11%) mostraram resultado positivo, enquanto 22 deles (48,89%) resultado negativo.

O seguimento realizado por dois anos, mostrou que 10 pacientes (13,16%) apresentaram recidiva ou persistência da lesão (grupo 1) e 66 pacientes (86,84%) ficaram livres da lesão precursora (grupo 2) (figura 3).

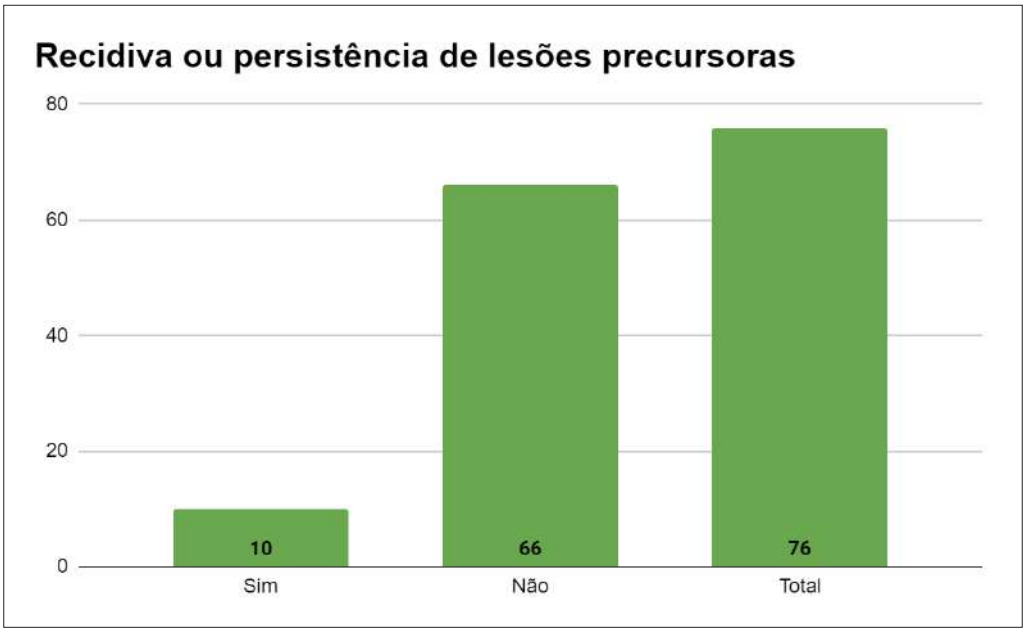

Figura 3 – Recidiva ou persistência de lesões precursoras

A média de idade do grupo 1 foi de 38,90 anos (± 8,56) e varia entre 30 e 60 anos, enquanto para o grupo 2 observou-se média de 42,74 (±12,53) com variação entre 20 e 73 anos (p=0,35). Compreende-se que não houve diferença com significância estatística entre os grupos.

Em relação à sexarca, o grupo 1 apresentou média de idade de 18,60 anos (± 2,87) e variação entre 14 a 24 anos e o grupo 2 - 18,48 anos (±3,85), variação entre 12 e 30 anos (p=0,78). No grupo 1, 1 paciente (10%) teve sexarca precoce e 9 pacientes (90%) após os 15 anos, no grupo 2, 18 (27,27%) apresentaram sexarca precoce e 48 (72,73%) não (p=0,22). Ambas as análises referentes a sexarca não apresentaram diferença entre os grupos com significância estatística.

No grupo 1, 1 paciente (10%) estava em pós menopausa e 9 (90%) no menacme, enquanto que no grupo 2, 15 pacientes (22,73%) estavam na pósmenopausa e 51 (77,27%) na menacme (p=0,32).

No grupo 1, não havia tabagistas enquanto no grupo 2, 10 das pacientes (15,15%) fumavam cigarros e 56 (84,85%) não apresentavam esse hábito (p=0,22).

Em relação à vida sexual, no grupo 1, 4 pacientes (40%) referiam vida sexual ativa e 6 (60%) negavam. No grupo 2, 54 pacientes ativas (81,81%) e 12 (18,18%) sem vida sexual ativa, com valor de p=0,02 e RR 0,75 (0,55-1,04).

Os resultados referentes à comparação das informações epidemiológicas entre os grupos se encontram na tabela 3.

Tabela 3 - Comparação das informações epidemiológicas entre os grupos.

Variáveis		Grupo1	%	Grupo 2	%	p	RR
Idade	Média	38,9		42,74			
	Mediana	37		40			
	Mínimo-máximo	30-60		20-73			
	Desvio-padrão	8,56	-	12,53	-	0,35	-
	<25 anos	0	0	3	4,55	0,65	
	25-50 anos	9	90	45	68,18	0,14	
	>50 anos	1	10	18	27,27	0,22	-
Sexarca (anos)	N	10		64			
	Média	18,6		18,48			
	Mediana	18,5		18			
	Mínimo-máxi mo	14-24		12-30			
	Desvio-padrão	2,87	-	3,85	-	0,92	-
	Sexarca ≤ 15 anos	1	10	18	27,27		
	Sexarca > 15 anos	9	90	48	72,72	0,22	-
Menopausa	Sim	1	10	15	22,73		
	Não	9	90	51	77,27	0,32	-
Tabagismo	Sim	0	0	10	15,15		
	Não	10	100	56	84,85	0,22	-
Vida sexual ativa	Sim	4	40	54	81,81	0,02	0,75
	Não	6	60	12	18,18		

Os resultados referentes à análise do material da EZT podem ser vistos na tabela 4. O grupo 1 apresentou 6 (66,67%) pacientes com teste de DNA-HPV

positivo e 3 (33,3%) com resultado negativo e o grupo 2, 17 (47,22%) pacientes com resultado positivo e 19 resultado negativo (52,78%), p=0,25.

Em relação às margens cirúrgicas, no grupo 1, 6 pacientes (60%) tiveram margens cirúrgicas comprometidas e 4 margens livres (40%). No grupo 2, observou-se 22 pacientes com margens cirúrgicas comprometidas (33,33%) e 44 com margens livres (66,66%), p= 0,35.

Ou seja, não se evidenciou diferença significativa entre essas variáveis entre os grupos no que tange ao risco de persistência ou recidiva da lesão precursora.

Tabela 4 - Análises em relação à extensão de lesão

Variáveis		Grupo 1	%	Grupo 2	%	p	RR
Margem comprometida	Sim	6	60	22	33,33	0,35	-
	Não	4	40	44	66,66		
Margem comprometida externa ou interna	Interna e externa	1	16,67	1	3,85	-	-
	Externa	0	0	5	19,23		
	Interna	5	83,84	15	57,69		
Extensão glandular	Sim	9	90	23	34,85	0,013	1 , 3 6 (1,09-1,70)
	Não	1	10	43	65,15		

No grupo 1, 9 pacientes apresentaram extensão glandular e 1 não apresentou essa característica e o grupo 2,23 pacientes apresentaram extensão glandular e 43 não, com valor de p=0,013 e com o risco relativo (RR) de 1,36 (1,09-1,70), sendo que a variável se correlacionou de forma significativa com a persistência ou recidiva da lesão precursora.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a taxa de persistência ou recidiva de lesão precursora para o câncer cervical após a EZT foi de 13,16%, o que se assemelha aos trabalhos publicados como no de Favarato et al. e no de Lindeque que apresentou uma taxa de aproximadamente 15%. Nas Diretrizes do Consenso de 2019 da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia (ASCCP), estima-se a taxa de variação de 1,4% a 26,6%, pois é dependente da população e do tipo de tratamento utilizado[16-17].

Pode-se observar que o volume total de 2,31 cc obtido das peças de EZT foi um valor médio considerado baixo se comparado com a média da literatura, como por exemplo no estudo de Fonseca, cujo volume foi de 6,2 cc, porém no trabalho citado foram incluídas também pacientes que realizaram conização por bisturi a frio. Como nos resultados aqui vistos, a taxa de recidiva e persistência foi a mesma que nos trabalhos que incluíram conização a frio, as quais sabidamente tem maior relação com intercorrências obstétricas futuras. Pode-se confirmar que a técnica de EZT foi eficaz para tratar lesões precursoras e que provavelmente cursará com taxas menores de complicações tardias obstétricas, como incompetência istmo-cervical e parto prematuro[10,18].

Ao se considerar as pacientes da amostra, observou-se que a recidiva ou persistência da lesão precursora não teve relação com idade, tabagismo, sexarca precoce e condição hormonal, porém a comparação com trabalhos já realizados se torna difícil, uma vez que a maior parte dos estudos relacionados aos fatores epidemiológicos são retrospectivos e dessa forma, grande parte dos dados não são padronizados, o que pode limitar a coleta adequada dos dados[19-20].

Ao comparar a presença de vida sexual ativa das pacientes nesse estudo, obteve-se um valor de p=0,026 e RR= 0,75 (0,55-1,04), que demonstra correlação inversa com a recidiva em uma proporção de 25%, podendo-se considerar como fator protetor para a recidiva ou persistência de lesão precursora. Isso pode ser explicado devido a presença de microtraumas ocasionados pela relação sexual no epitélio, o qual produz um processo inflamatório que estimula a imunidade local, e pode facilitar o clareamento da lesão.

Na correlação das margens cirúrgicas entre os grupos, não houve relação entre o comprometimento da margem e a recidiva ou

persistência das lesões precursoras. Embora haja alguns trabalhos estudando essa correlação, pode-se comparar este trabalho com o de Orbo et al., que incluiu 459 pacientes, dos quais 82,6% tiveram margens livres e 17,4% margens comprometidas. Houve 9,2% de recidiva. Essa amostra demonstra também não haver relação entre as margens cirúrgicas e evolução clínica, após seguimento de aproximadamente 21 anos. Além disso, as margens cirúrgicas livres não impedem a ausência de recidiva ou persistência, uma vez que há explicações para justificar a presença de células displásicas remanescentes após a excisão da lesão, cita-se entre elas, a avaliação incompleta da peça cirúrgica, o epitélio friável displásico que pode promover um descolamento das margens cirúrgicas, lesões intraepiteliais multifocais dentro da zona de transformação, surgimento de nova lesão não relacionada à diagnosticada primariamente e o envolvimento glandular[21-24].

Neste estudo, observou-se que a presença de extensão glandular mostrou-se como fator de risco para a recidiva ou persistência da lesão. Entre as pacientes do grupo 1, 90% apresentaram extensão glandular, com o risco relativo (RR) de 1,36 (1,09-1,70), o que equivale a um aumento de 36% do risco de recidiva em 2 anos comparado aos casos que não apresentavam extensão glandular. Isso condiz com o estudo de Paraskevaidis et al., que realizaram um estudo caso-controle com 635 pacientes, entre as quais 71% da amostra demonstrava a presença de extensão glandular e recidiva da doença. Isso pode ser explicado pela profundidade da passagem da alça da cirurgia de alta frequência não atingir e retirar a lesão com extensão glandular, permanecendo lesão residual, o que pode ser correlacionado com os volumes pequenos da peça de EZT [24-26].

Conforme as Diretrizes para o Rastreamento do câncer de colo do útero de 2016, o acompanhamento adequado para as pacientes é de suma importância, principalmente nos dois primeiros anos após o tratamento, uma vez que, 50% das recidivas são observadas no primeiro ano do seguimento e 85 % detectadas até dois anos. Em 5 anos, 95% das recidivas serão detectadas. Esse protocolo preconiza a avaliação clínica e colpocitológica a cada 6 meses nos 2 primeiros anos e após, anualmente[6].

Neste estudo, não houve significância estatística entre a recidiva ou persistência de pesquisa de DNA-HPV positiva após 6 meses do tratamento. Do total de 76 pacientes, 45 (59,21%) realizaram o teste, o que pode justificar a falta de significância estatística devido ao número pequeno de pacientes no grupo 1, porém é bem estudado nos trabalhos atuais a relação entre a recidiva ou persistência de lesão precursora com a persistência da infecção pelo vírus do HPV[18, 27-28].

CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi observado que a presença de extensão glandular se apresenta como fator de risco com significância estatística para persistência ou recidiva de lesões precursoras de câncer cervical após a EZT.

REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61(2):69-90.

2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.

3. Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lioveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010; 11(11):1048-56.

4. Zanine RM, Santos B. Prevenção secundária do câncer do trato genital inferior. In: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, Urbanetz AA, Luz SH, (Org). PROAGO Programa de Atualização em Ginecologia e Obstetrícia: ciclo 16. Porto Alegre: FEBRASGO; 2019. p.91-126.

5. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO. Sexualidade na adolescente. São Paulo: FEBRASGO; 2017. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO. v. 2, n. 3, 2017).

6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2 ed., revista, ampliada e atualizada. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

7. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. Obstet Gynecol. 2012; 120(6):1465–71.

8. Miranda W, Miziara F, Saieg M, Fronza F. Atualização da nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos do colo uterino e área ano-genitais. Sociedade Brasileira de Citopatologia; 2020. E-Book.

9. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, et al. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. Cancer Res. 2008; 68(1):307-313.

10. Warren JB, Gullett H, King VJ. Cervical cancer screening and updated pap guidelines. Prim Care. 2009; 36(1):131–49.

11. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020; 24(2):102–31.

12. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2008; 9(5):425-34.

13. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2):CD001318.

14. Kinney W, Hunt WC, Dinkelspiel H, Robertson M, Cuzick J, Wheeler

15. CM. Cervical excisional treatment of young women: A population-based study. Gynecol Oncol. 2014; 132(3):628–35.

16. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Br J Cancer. 2001; 84(6):796-801.

17. Lima MI, Tafuri A, Araújo AC, de Miranda Lima L, Melo VH. Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. Int J Gynecol Obstet. 2009; 104(2):100–104.

18. Cardoza-Favarato G, Fadare O. High-grade squamous intraepithelial lesion (CIN 2 and 3) excised with negative margins by loop electrosurgical excision procedure: the significance of CIN 1 at the margins of excision. Hum Pathol. 2007; 38(5):781-86.

19. Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. Obstet Gynecol. 2001; 97(3):428-30.

20. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197(4):340-45.

21. Lodi CT, Michelin MA, Lima MI, Teixeira NC, Adad SJ, Murta EF, Melo VH . Factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization in HIV-infected and noninfected women. Arch Gynecol Obstet. 2011; 284(1):191-7.

22. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2005; 19(4):545-61.

23. Lima MI, Lodi CT, Lima SA, Lucena AA, Guimarães MV, Meira HR, Melo VH. Conização com cirurgia de alta frequência na neoplasia intraepitelial cervical: quando usar a alça de canal? Femina. 2011; 39(4)183-88.

24. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis.Lancet Oncol. 2007; 8(11):985-93.

25. Orbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. Gynecol Oncol. 2004; 93(2):479-83.

26. Paraskevaidis E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. Obstet Gynecol. 2000; 95(6 Pt 1):828-31.

27. Carcopino X, Mancini J, Gondry J, Chevreau J, Lamblin G, Atallah A, et al. Risk factors of inadequate colposcopy after large loop excision of the transformation zone: a prospective cohort study. J Low Genit Tract Dis. 2018 ; 22(1):31-37.

28. Fonseca FV. Tomasich FD, Jung JE. Lesões cervicais intraepiteliais de alto grau: avaliação dos fatores determinantes de evolução desfavorável após conização. Rev Bras Ginecol Obstet. 2011; 33(11):334-40.

29. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet. 2007; 370(9590):890-907.

Tempo para o diagnóstico de endometriose

Time for diagnosis of endometriosis

Cássio Pereira de Souza Ribeiro[1]

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o tempo entre a queixa e o diagnóstico de endometriose em pacientes atendidas no ambulatório de endometriose e dor pélvica crônica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE – FMO, São Paulo, SP, Brasil. **Metodologia:** Estudo transversal, retrospectivo, quantitativo, apoiado sobre uma análise de banco de dados hospitalares referente às pacientes atendidas no período de 10/01/2003 a 02/10/2014. **Resultados:** O valor mediano de tempo de diagnóstico na instituição foi de 24,36 meses (12,22 – 48,88). O valor mediano de tempo de seguimento foi de 65,56 meses (26,41 – 110,06). Não houve diferença estatística de tempo de diagnóstico entre dois grupos de pacientes com endometriose mínima, leve, moderada e severa. **Conclusão:** O tempo mediano entre a queixa e o diagnóstico de endometriose da amostra estudada foi 2,02 anos, menor em comparação ao citado na literatura mundial.

Descritores: Endometriose; dor pélvica; diagnóstico; diagnóstico tardio.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the time between the complaint and the diagnosis of endometriosis in patients in the endometriosis and chronic pelvic pain sector at Hospital do Servidor Público Estadual - Francisco Morato de Oliveira (HSPE-FMO). **Methodology:** cross-sectional, retrospective, quantitative study, supported by an analysis of a hospital database on patients seen between 10/01/2003 and 10/02/2014. **Results:** the median time of diagnosis at the institution was 24.36 months (12.22 - 48.88). The median follow-up time was 65.56 months (26.41 - 110.06). There was no statistical difference in time of diagnosis between the two groups of patients with minimal and mild, and moderate and severe endometriosis. **Conclusion:** the median time of diagnosis of endometriosis in the sample studied was 2.02 years, which is shorter compared to the world literature.

Keywords: Endometriosis; pelvic pain; diagnosis; delayed diagnosis.

Correspondência:

Cássio Pereira de Souza Ribeiro
E-mail: cassiopsr@hotmail.com
Data de submissão: 01/03/2021
Data de aceite: 06/04/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 4º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição patológica que acomete prioritariamente adolescentes e mulheres em idade fértil, definida pela presença de tecido endometrial, glândula ou estroma fora da cavidade endometrial, o qual ocasiona lesões que podem ser superficiais, cisto no ovário ou doença infiltrante profunda no caso de acometer mais de 5 milímetros de profundidade. Apesar dos inúmeros estudos sobre o tema ao longo dos anos, a etiologia da endometriose ainda não é totalmente compreendida. Diversas teorias foram desenvolvidas para explicar tal doença, dentre elas a teoria da implantação ou menstruação retrógada, da metaplasia celômica, metastática, auto-imune e da predisposição genética. É importante ressaltar que estas são, de forma geral, complementares e usadas especificamente para descrever diversos tipos de apresentações da mesma enfermidade[1-2].

Trata-se de uma condição inflamatória, crônica, com prevalência de 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, e uma das principais causas da dor pélvica crônica. Pode ainda, causar subfertilidade, dismenorreia, dispareunia e disquezia[1].

Na endometriose, um tecido semelhante ao endométrio encontra-se fora da cavidade uterina, com muita frequência atinge o revestimento da pelve, ovários, fundo de saco anterior e posterior, ligamento largo, ligamentos útero-sacrais, útero, trompas de Falópio, cólon sigmoide, apêndice cecal e ligamento redondo. Segundo Rafique et al.,[2] de forma menos frequente pode alcançar o septo retovaginal, ceco, íleo, canal inguinal, cicatrizes perineais, bexiga urinária, ureter e o umbigo. Existem relatos, embora extremamente raros, de endometriose do trato gastrointestinal, ossos, vértebras, sistema nervoso central e pulmões. Como as lesões são hormonalmente ativas, respondem às mudanças cíclicas do estrogênio e da progesterona e assim, terão diferentes aspectos de acordo com as fases do ciclo menstrual[2-3].

Os impactos sobre as pacientes são emocionais e financeiros, já que além da dor, o tratamento pode demandar uso de analgésicos, hormônios ou remoção cirúrgica[4]. Os medicamentos aplicáveis podem ser hormonais e não hormonais, de acordo com cada paciente e a opção do especialista. Exemplos de tratamentos usados são contraceptivos orais, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina e antiinflamatórios não esteroidais, dentre outros.

Em torno de 50% das mulheres que sofrem de infertilidade apresentam endometriose, segundo Rafique et al.,[2]. Estudos apontam para um comprometimento considerável da qualidade de vida e do âmbito emocional, com números elevados de mulheres que passam a sofrer de depressão em decorrência da doença. Ainda que algumas pacientes sejam assintomáticas, aquelas que apresentam os sintomas, podem referir limitações em parte de suas atividades, seja em alguns períodos ou de forma geral, podendo sentir-se fatigadas e insatisfeitas com sua saúde e qualidade de vida. Além disso, algumas abordagens de tratamento também podem ser desagradáveis e negativamente impactantes[1-2].

Quanto mais precoce o diagnóstico, menores serão os impactos físicos e emocionais sobre a vida das mulheres acometidas. Por outro lado, quanto maior a demora até o diagnóstico, maiores os riscos dos sintomas se agravarem e causarem comprometimentos piores.

Diversas classificações foram elaboradas para permitir uma correlação entre tratamentos, prognóstico e seguimento e os estágios da doença. Porém nenhuma delas teve ampla aceitação ou uso recorrente. Atualmente a classificação desenvolvida pela *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), baseada em um sistema de pontos que avalia extensão da doença e presença de aderências em peritônio, ovários e tubas é a mais utilizada. Esta classificação permite divisão em quatro categorias: endometriose mínima, leve, moderada e severa (I, II, II e IV respectivamente)[5].

É essencial esclarecer que o diagnóstico é bastante desafiador, dado o fato que os sintomas podem assemelhar-se a outras condições. Trabalhos científicos apontam para atrasos de 6,7 anos no diagnóstico da endometriose, especialmente em pacientes atendidas na atenção primária à saúde e que necessitam de atendimento especializado. As causas para o atraso envolvem as pacientes, que muitas vezes têm dificuldades em buscar atendimento ou acreditam que seus sintomas sejam normais, assim como os médicos, que podem não perceber os sintomas indicadores da doença e não formular os diagnósticos de suspeição[1].

Erros de diagnóstico também são cometidos por profissionais da área, ginecologistas e obstetras, sendo responsáveis por grande parte de atrasos diagnósticos[6]. As pacientes atendidas no ambulatório de Endometriose e Dor Pélvica do HSPE, comumente passam por avaliações em ginecologistas e obstetras e em menor parte por profissionais de atenção primária, devido à maior facilidade de acesso à atenção especializada.

O presente estudo é importante para realizar uma comparação com a realidade do serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE – FMO, São Paulo, SP, Brasil, em relação ao tempo decorrido entre a queixa e a confirmação diagnóstica de endometriose. Comparando achados com o observado na literatura existente, pode-se discutir possíveis causas do atraso e suas consequências na vida das pacientes afetadas.

OBJETIVOS

Verificar qual o tempo decorrido entre a queixa da paciente e o diagnóstico de endometriose, de acordo com dados coletados em banco de dados hospitalares do ambulatório de Endometriose e Dor Pélvica de pacientes atendidas entre 10/01/2003 e 02/10/2014, e comparar os resultados com o tempo observado na literatura mundial.

METODÓS

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, quantitativo, apoiado sobre uma análise de banco de dados hospitalares de pacientes atendidas no período de 10/01/2003 a 02/10/2014 no ambulatório de Endometriose e Dor Pélvica Crônica (EDT – DPC) do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE – FMO), São Paulo, SP, Brasil.

Foram incluídas no estudo, pacientes com endometriose confirmada que apresentavam dados completos sobre sintomas, diagnóstico e tratamento, e que puderam responder aos questionamentos existentes. Pacientes cujos dados estavam incompletos ou ausentes foram consideradas inelegíveis e não incluídas no estudo. Pacientes assintomáticas não foram consideradas nos cálculos de tempo de diagnóstico, pois não apresentavam data de início dos sintomas.

As informações presentes neste banco de dados foram obtidas através de formulário específico.

Foi confeccionada uma planilha de base de dados no Programa Microsoft Excel com as variáveis coletadas na ficha clínica. Para a análise estatística dos dados utilizou-se a média aritmética e desvio padrão quando houve distribuição normal da amostra ou mediana e quartis quando os dados não eram paramétricos. Também foram observadas as distribuições de frequência e percentagem das variáveis categóricas. O programa estatístico usado foi Epi Info versão 7, utilizando o Teste T-Student para comparação das médias. O nível de significância estatística final foi estabelecido com $p<0,05$, correspondendo a um intervalo de confiança de 95%.

Os resultados obtidos foram tabulados para a melhor compreensão das tendências encontradas e, na sequência, comparados com estudos de diferentes autores para compreender se o tempo de diagnóstico na instituição divergia do observado em outros serviços.

RESULTADOS

Foram identificadas 415 pacientes com endometriose confirmada, e que foram atendidas, no período de 10/01/2003 a 02/10/2014 no HSPE. Após análise dos dados, identificou-se que 75 apresentavam apenas dados parciais e assim, não permitiriam análise adequada. Após a exclusão das fichas incompletas restaram 340 consideradas elegíveis para a inclusão no presente estudo. Destas 23 pacientes eram assintomáticas e foram excluídas da análise dos dados de tempo de diagnóstico, visto que não possuíam tempo de início dos sintomas, restando 317 pacientes incluídas nesta análise.

Inicialmente, com o objetivo de caracterização do perfil epidemiológico da amostra, observou-se que a média de idade de início dos sintomas foi de 32,35 (+/- 8,2) anos, enquanto a média de idade do diagnóstico foi de 36,05 (+/- 7,3) anos. Com relação a etnia, 77,29% eram mulheres brancas, 20,65% negras, 1,18% amarelas e 0,88% eram pardas. O nível de instrução observado na amostra era composto de 4,78% com ensino fundamental, 31,64% ensino médio completo, 61,19% possuíam ensino superior e 1,49% eram pós-graduadas. A profissão reportada mais comum foi de professora (52,66%).

A idade média da menarca foi de 12,47 (+/-1,68) anos e a idade média da sexarca 20,71 (+-4,33) anos. Com relação à paridade, 41,47% das pacientes eram nulíparas e 55,88% tiveram algum parto, não tendo sido avaliado vias de parto ou número de gestações. Reportaram não ter tido nenhuma experiência sexual, 6,76% das pacientes.

O índice de massa corpórea (IMC) médio observado foi de 25,51 (+-4,86) kg/m^2. Sendo que 48,66% apresentavam IMC acima de 25, e 14,93% algum tipo de obesidade.

Os hábitos de vida reportados mais prevalentes foram exercício físico regular 3x por semana (23,87%) e tabagismo (10,62%). Apenas uma paciente referiu uso de álcool, sem especificar uso social ou abusivo, e nenhuma paciente disse ser usuária de drogas.

Pelo menos uma doença foi reportada por 69,62%, sendo as mais prevalentes apresentadas na figura a seguir. N (valor absoluto) = 340

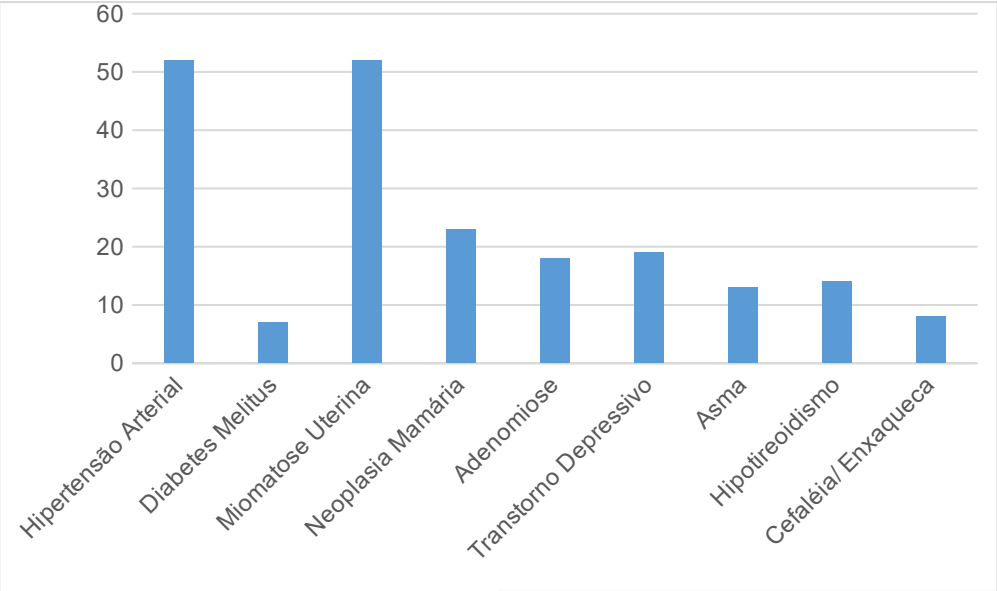

Figura 1 – Distribuição das morbidades prévias entre as pacientes com endometriose.

Com relação aos antecedentes familiares, 77,58% das pacientes referiram pelo menos uma doença, conforme demonstrado na figura 1.

Quanto aos sintomas, foram relatados por 93,24% das pacientes, sendo 6,76% assintomáticas. Quanto aos mais frequentes constam na tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos sintomas das pacientes com endometriose.

Sintomas	N	%
Dismenorreia	269	79,12
Dispaurenia	150	44,12
Dor acíclica	138	40,59
Disquemia	15	4,42
Dor pericatricial	18	5,42
Obstipação	120	35,40
Tenesmo	6	1,81
Infertilidade	83	24,41

N (valor absoluto) = 340; % (percentual da amostra)

O diagnóstico foi confirmado em sua maioria por via laparoscópica, correspondendo a 79,11% dos casos, e o restante, 20,89%, por laparotomia. As lesões de endometriose mais frequentes foram ovarianas (70,66%), sendo que 63,72% ocorriam de forma isolada. O segundo sítio mais frequente foi peritônio (27,1%), ocorrendo de forma isolada em 11,64%. Lesões profundas foram encontradas em 16,98% das pacientes, que incluíam, lesões de septo retovaginal, retossigmoide e em ligamentos uterossacros.

Tabela 2 – Distribuição da localização das lesões de endometriose das pacientes com endometriose atendidas no ambulatório de EDT-DPC do HSPE entre 10/01/2003 a 02/10/2014. São Paulo, SP.

Localização	N	%
Ovário	224	70,66
Peritôneo	86	27,12
Septo retovaginal	32	10,09
Ligamentos Uterosacros	23	7,25
Retossigmóide	14	4,41
Parede	20	6,30
Tubas Uterinas	11	3,17
Ureter	4	1,26
Bexiga	4	1,26

N (valor absoluto) = 317; % (percentual da amostra)

Em 297 casos, as lesões foram classificadas de acordo com *American Society Reproductive Medicine* (ARSM), e listadas na tabela 3. Para efeito de análise dos dados, foram agrupados em dois grupos para comparação com outros estudos, em mínima e leve (Grupo 1), e moderada e severa (Grupo 2). Foram excluídas as pacientes com endometriose de parede (20 pacientes), pois estas não se enquadram nesta classificação.

Tabela 3 – Classificação das lesões de endometriose.

Classificação ARSM	N	%
Mínima e leve (I e II)	64	21,55
Moderada e Severa (III e IV)	233	78,45
Infertilidade	297	100,0

N (valor absoluto); % (percentual da amostra)

O valor mediano de tempo de diagnóstico na instituição foi de 24,36 meses (12,22 – 48,88). O valor mediano de tempo de seguimento foi de 65,56 meses (26,41 – 110,06). Apesar de não ter tido uma distribuição paramétrica, foi calculada a média de tempo de diagnóstico, com valor de 3,43 (+-3,7) anos.

A idade média de início dos sintomas entre os grupos comparando as pacientes classificadas em grupos 1 e 2, foram de respectivamente 29,89 (+-7,9) e 32,93 (+-8,31) anos, apresentando diferença estatística significante entre os grupos (p = 0,012). A idade média de diagnóstico de endometriose entre os grupos 1 e 2, foram de respectivamente 34,26 (+-6,92) e 36,48 (+-7,35) anos, com diferença significante entre os grupos (p = 0,03). Não houve diferença estatística quanto ao tempo de diagnóstico entre os dois grupos, apresentando tempos medianos de 2,52 (1,00 – 5,5) e 2,0 (1,0 – 4,0) anos, respectivamente (p = 0,28).

Foi observada diferença estatística significante entre as pacientes que apresentavam lesões em ligamentos uterossacros, com média de início dos sintomas significativamente mais cedo do que os demais grupos, de 27,9 (+-4,80) anos (p=0,04). Com relação ao tempo de

diagnóstico, não houve diferença estatística significante entre as localizações das lesões (p = 0,61).

DISCUSSÃO

A endometriose é uma condição que leva ao desenvolvimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina, fato que pode gerar uma resposta inflamatória crônica. Não é possível afirmar qual a real prevalência global da doença, porém, estima-se que gira em torno de 10% das mulheres em idade reprodutiva[6]. No presente estudo, por ser realizado ambulatório especializado, no qual as pacientes analisadas já possuíam endometriose confirmada, não foi possível avaliar sua prevalência no serviço. Atualmente, o diagnóstico da patologia é presuntivo, não sendo realizado diagnóstico anatomopatológico de parte dos casos, diferentemente do que foi feito no período analisado neste estudo.

O perfil epidemiológico das pacientes do presente estudo, demonstrou em sua maioria mulheres brancas, com relacionamento estável e ensino superior, padrão este condizente com o observado em outros estudos. Sintomas foram relatados por 93,24% das pacientes, sendo os mais frequentes dismenorreia (79,12%), dispareunia (44,12%); dor acíclica (40,59%), obstipação (35,4%) e infertilidade (24,41%). Em outros estudos, a dismenorreia é também o sintoma mais frequente relatado pelas pacientes. Como no estudo de Lamvu et al.,[7] a dismenorreia é reportada em 74,5% dos casos, seguida de dor acíclica (73,6%), obstipação (67,6%) e dispareunia (60,3%)[7].

Apesar de ter sido percebida concordância em relação aos sintomas mais comuns, o principal sintoma, dismenorreia, é inespecífico, e pode estar presente em diversas doenças, não sendo patognomônico da endometriose. Além disso, sintomas como disúria e obstipação podem remeter inicialmente a outros diagnósticos, isso é uma dificuldade que gera atrasos e acarretam impactos negativos na qualidade de vida das pacientes, nas esferas familiar, profissional, social e sexual[7].

Tang et al.,[8] desenvolveram um estudo caso controle com foco na obesidade e seus impactos sobre a endometriose. O estudo avaliou IMC médio de 21,1 kg/m^2 para portadoras de endometriose e 20,9 kg/m^2 para grupo controle e uma distribuição entre baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesidade de 14,2%, 60,3%, 20,6%, 4,9% respectivamente. Como não foi observada diferença estatística entre os dois grupos, quanto ao IMC, não pode se estabelecer relação entre IMC e endometriose. Entretanto o estudo apontou uma observação relevante, de que mulheres com diagnostico de endometriose podem vir a apresentar elevação do IMC com o passar do tempo, devido a um ganho médio observado de 1,7 kg ao ano.

No presente estudo foi observado outro padrão de distribuição de IMC, com 33,7% das pacientes com sobrepeso e 14,93% com obesidade. A média de IMC apresentada de 25,51 (+-4,86) kg/m^2, também difere do estudo de Tang at al. (2020), que apresentou uma média de peso normal (21,1 kg/m^2)[8].

Quando avaliado especificamente o tempo decorrido entre a queixa e o diagnóstico no presente estudo, o tempo de 2,03 anos, foi mais curto que os relatados em outros estudos. O estudo de Bontempo e Mikessel[6] evidenciou um atraso no diagnostico de endometriose de 8,6 (+-6,5) anos, e avaliou os erros de diagnóstico cometidos. Foi observado um percentual de 75,2% de erros de diagnóstico, atribuindo aos sintomas causas físicas, mentais ou ambas, sendo a primeira delas, a mais erroneamente diagnosticada. O estudo subdividiu os erros de diagnóstico cometidos entre as especialidades médicas. Observou-se que 34,4% foram cometidos por clínicos gerais, 53,2% por ginecologistas e obstetras, 3,7% por especialistas em endometriose e os demais por profissionais de outras especialidades. Surpreendentemente a maior parte dos erros foi atribuída a ginecologistas e obstetras, que a princípio deveriam elaborar diagnósticos

presuntivos assertivos sobre a doença. Estes erros podem ser devidos a diversas causas, sendo as principais hipóteses: dificuldade intrínseca no diagnóstico da doença, má comunicação médico paciente, ausência de comunicação do diagnóstico ao paciente e até mesmo incerteza na comunicação do diagnóstico ao paciente. Em contrapartida, observou-se baixo índice de erro entre especialistas em endometriose[6]. Portanto, presume-se que esse alto índice de erros resulta em demora no diagnóstico e após avaliação do especialista, pode-se encurtar este tempo para conclusão diagnóstica. Assim como observado no presente estudo, o tempo decorrido entre o sintoma e o diagnóstico foi mais curto, possivelmente, por se tratar de ambulatório especializado e de um serviço com maior facilidade de acesso a exames a procedimentos cirúrgicos diagnósticos.

Um ponto importante a ser elucidado são os custos ocasionados ao atraso diagnóstico, o que pode gerar inúmeras consultas ambulatoriais e uso desnecessário de medicamentos. Surrey et al.,[9] avaliaram os custos relacionados a essa demora no diagnóstico, dividiram a amostra em 3 tempos de diagnóstico e concluíram que os custos de todas as causas do atraso foram significativamente maiores quanto mais delongas ocorreram. Isso se deve a várias causas, como maior número de atendimento, realização de exames desnecessários, custos com medicamentos e com tratamentos devido à progressão da doença no período pré-diagnóstico[9]. Infelizmente este tipo de análise não foi possível no presente estudo.

Um estudo realizado por Zanden et al.[10], avaliou barreiras no diagnóstico de endometriose na atenção primária, através de análise do perfil dos médicos que atuam neste setor. Estes relataram limitação no conhecimento específico quanto à afecção e dificuldade na distinção entre queixas fisiológicas e patológicas no que se refere à dor pélvica. Referiram ainda que estariam menos propensos a encaminhar para atendimento específico com ginecologista e obstetra pacientes poliqueixosas e menos assertivas com relação as queixas, perfil de pacientes frequentemente observado em ambulatório específico[10].

Conforme relatado por Bontempo e Mikesell[6], erros de diagnóstico por clínicos gerais, dificultam o diagnóstico da doença, uma vez que, as pacientes aguardam um tempo longo entre o início dos sintomas e o atendimento especializado.

Houve diferença estatística significativa na comparação das médias de idade do início dos sintomas entre os grupos 1 (endometriose mínima e leve) e 2 (endometriose moderada e severa) ($p = 0,01$). O grupo 1 apresentou sintomatologia em média 3,04 anos mais cedo. Uma explicação para tal achado é que a sintomatologia da endometriose não reflete necessariamente a extensão das lesões, e dessa forma, paciente com menos lesões (grupo 1), podem apresentar sintomas mais precocemente[11-13].

Foi observado também diferença estatísticamente significativa na comparação das médias de idade no diagnóstico entre os grupos 1 (endometriose mínima e leve) e 2 (endometriose moderada e severa) ($p = 0,03$), o que indica, que as pacientes com endometriose mínima e leve obtinham diagnóstico em média 2,22 anos mais cedo. Um possível fator que pode ter contribuído para essa ocorrência é o protocolo de reprodução humana e infertilidade, que pressupunha indicação de abordagem laparoscópica para todos os casos de infertilidade sem causa aparente, após realizada vasta propedêutica. Desta forma, muitos diagnósticos não suspeitos em exames de imagem eram elucidados após o procedimento. Pode-se inferir também que o setor de EDT – DPC do HSPE não desmerecia as queixas das pacientes, e que independente de suas idades, eram tratadas adequadamente, e portanto realizavam diagnóstico mais precocemente.

O tempo mediano de diagnóstico não apresentou diferença estatística entre os dois grupos ($p = 0,63$). Apesar disso foi observado um tempo médio e mediano, 3,43 e 2,02 anos respectivamente, bem abaixo da literatura

mundial (em média de 6 a 8 anos), e diversos fatores podem estar contribuindo para esse resultado, principalmente, o fato do setor de EDT – DPC do HSPE estar em um serviço de alta complexidade, com facilidade de acesso a exames específicos e consulta com especialista.

A demora no diagnóstico pode impulsionar o agravamento da doença e dos sintomas. Desta forma sempre que possível deve-se almejar reduzir o tempo entre o início da sintomatologia, a presunção do diagnóstico e o diagnóstico final propriamente dito[12-13]. Para isso, diversos fatores devem ser melhorados, como a conscientização das pacientes, capacitação de médicos para reconhecimento dos sintomas, entendimento da doença, além de melhoria no acesso aos métodos propedêuticos necessários.

CONCLUSÃO

O presente estudo observou no setor de Endometriose e Dor Pélvica do serviço de Ginecologia e Obstetrícia do IAMSPE, um tempo mediano de diagnóstico de 2,02 anos e um tempo médio de 3,43 anos entre início da sintomatologia e seu diagnóstico, inferior ao observado na literatura mundial.

REFERÊNCIAS

1 - Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. Curr Obstet Gynecol Rep. 2017; 6(1):34-41.

2 - Rafique S, Decherney AH. Medical management of endometriosis. Clin Obstet Gynecol. 2017; 60(3):485-96.

3 - Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. The Impact of endometriosis on the quality of life and the incidence of depression-a cohort study. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(10):3641.

4 - Ball E, Khan KS. Recent advances in understanding and managing chronic pelvic pain in women with special consideration to endometriosis. F1000Res. 2020; 9:F1000 Faculty Rev-83.

5 - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO. Manual de endometriose 2014/2015. São Paulo: FEBRASGO; 2014.

6 - Bomtempo AC, Mikesell L. Patient perceptions of misdiagnosis of endometriosis: results from an online national survey. Diagnosis. 2020; 7(2)97-106.

7 - Lamvu G, Antunez-Flores O, Orady M, Schneider B. Path to diagnosis and women's perspectives on the impact of endometriosis pain. J Endometr Pelvic Pain Disord. 2020; 12(1):16-25.

8 - Tang Y, Zhao M, Lin L, Gao Y, Chen GQ, Chen S, Chen Q. Is body mass index associated with the incidence of endometriosis and the severity of dysmenorrhoea: a case-control study in China? BMJ Open. 2020; 10(9):e037095.

9 - Surrey E, Soliman AM, Trenz H, Blauer-Peterson C, Sluis A. Impact of endometriosis diagnostic delays on healthcare resource utilization and costs. Adv Ther. 2020; 37(3):1087-99.

10 - van der Zanden M, Teunissen DA, van der Woord IW, Braat DD, Nelen WL, Nap AW. Barriers and facilitators to the timely diagnosis of endometriosis in primary care in the Netherlands. Fam Pract. 2020; 37(1):131-36.

11 - Santos TMV, Pereira AMG, Lopes RGC, Depes DB. Tempo transcorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico de endometriose. Einstein. 2012; 10(1):39-43.

12 - Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. Am J Obstetr Gynecol. 2019; 220(4):354.e1-354.e12.

13 - Hierink MG, Poppelaars F, Klinkert ER, van der Vaart H, van der Ploeg JM. Delay in diagnosis of endometriosis: a case report of catamenial pneumothorax. Br J Gen Pract. 2019; 69(689):626-27.

Critérios endoscópicos para avaliação de fundoplicatura

Endoscopic criteria for background evolutions of fundoplicature

Mariana Scandian Bergamaschi[1],
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A fundoplicatura é um método cirúrgico de tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), geralmente realizada via laparoscópica ou por laparotomia, com técnicas total (Nissen- 360º) ou parcial (Lind – 270º). A proposta da fundoplicatura é criar uma barreira mecânica antirrefluxo competente. Atualmente, para avaliar a sua efetividade, a pHmetria é considerada o "padrão-ouro", visto que a endoscopia ainda apresenta critérios subjetivos e interpretativos. **Objetivo:** Avaliar as características endoscópicas de uma fundoplicatura efetiva. **Método:** Revisão de literatura, com metodologia de busca ativa em bases de dados online. **Resultados:** Foram encontradas duas classificações endoscópicas para fundoplicatura na busca sistemática da literatura, como a realizada por Jobe e Mittal, com os principais critérios para tentar definir a sua efetividade incluindo: justa aderência da valva antirrefluxo ao gastroscópio; comprimento da valva entre 3-4cm; valva em formato de "mamilo" ou "moeda"; movimentação da valva com a respiração; valva localizada em posição intra-abdominal; distância da junção gastroesofágica até a crura; conformação da fundoplicatura e presença ou ausência de hérnia paraesofágica. **Conclusão:** São raros e subjetivos os estudos que avaliaram as características endoscópicas de uma fundoplicatura, havendo assim a necessidade da utilização de um método complementar que comprove a sua real efetividade.

Descritores: Refluxo gastroesofágico; fundoplicatura; endoscopia.

ABSTRACT

Introduction: Fundoplication is a surgical method of treating gastroesophageal reflux disease (GERD), usually performed via laparoscopy or laparotomy, with total (Nissen- 360º) or partial (Lind - 270º) technique. Fundoplicatura's proposal is to create a competent mechanical anti-reflux barrier. Currently, to evaluate its effectiveness, pH monitoring is considered the "gold standard", since endoscopy still presents subjective and interpretive criteria. **Objective:** To evaluate the endoscopic characteristics of an effective fundoplication. **Method:** Literature review, with an active search methodology in online databases. **Results:** Two endoscopic classifications for fundoplication were found in the systematic search of the literature, as performed by Jobe and Mittal, with the main criteria to try to define its effectiveness, including: just adherence of the antireflux valve to the gastroscope; valve length between 3-4 cm; valve in the shape of a "nipple" or "coin"; valve movement with breathing; valve located in the intra-abdominal position; distance from the gastroesophageal junction (JEG) to the crude; conformation of fundoplication and presence or absence of paraesophageal hernia. **Conclusion:** Studies that evaluate the endoscopic characteristics of a fundoplication are rare and subjective, thus requiring the use of a complementary method that proves its real effectiveness.

Keywords: Gastroesophageal reflux; fundoplication; endoscopy.

Correspondência:

Mariana Scandian Bergamaschi
E-mail: maryscandian@hotmail.com
Data de submissão: 26/03/2021
Data de aceite: 21/05/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Endoscopia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A fundoplicatura é um método cirúrgico de tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), geralmente realizada por via laparoscópica ou por laparotomia, com técnicas total (Nissen- 360º) ou parcial (Lind – 270º)[1].

No tipo total a válvula antirrefluxo (VAR) localiza-se em posição intra-abdominal. Há pouca resistência à passagem do aparelho através da válvula e à retrovisão. Observa-se a prega gástrica envolvendo circunferencialmente a cárdia e paralelamente às linhas demarcatórias do aparelho. A válvula apresenta-se aderente ao endoscópio em todas as fases da respiração. Na técnica parcial, a prega gástrica envolve a cardia parcialmente, com formato semelhante à letra grega ômega e pode-se observar períodos de abertura da válvula com a respiração. A constrição desta válvula é intencionalmente mais fraca que o tipo total[1].

A proposta da fundoplicatura é criar uma barreira para o refluxo, que inclui a redução de hérnia hiatal, fechamento crural, criação de segmento esofágico distal intra abdominal e formação de valva antirrefluxo competente[2].

A endoscopia tem um papel importante na avaliação dos sintomas após a fundoplicatura. O objetivo do exame é a avaliação de sinais indicativos de refluxo não controlado, pesquisa de lesões (como esofagite ou úlcera péptica) e avaliação da conformação da fundoplicatura (figura 1). Também é possível identificar possíveis causas de disfagia como esofagite, estenose esofágica péptica ou neoplasia de esôfago[3].

As principais indicações da cirurgia antirrefluxo incluem refratariedade ao tratamento de DRGE, previsão de uso prolongado de inibidores de bomba de prótons, pacientes jovens que não desejam realizar tratamento medicamentoso de longa duração, custo elevado do tratamento e efeitos adversos às medicações usadas e complicações decorrentes do refluxo prolongado (exemplo, esôfago de Barrett)[4].

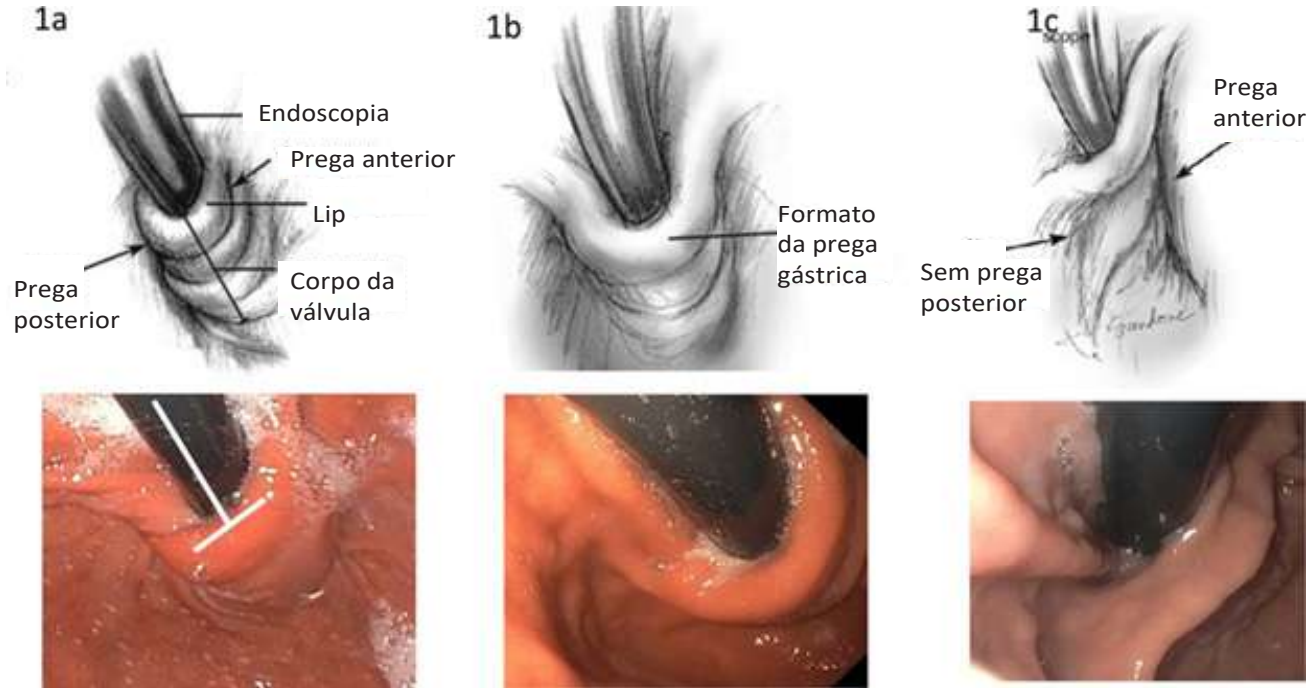

Figura 1 – Fundoplicaturas a Nissen (1ª), Toupet (1b) e Dor (1c). Apad,[5].

OBJETIVO

Avaliar as características endoscópicas de uma fundoplicatura efetiva através de classificações padronizadas.

METÓDOS

Realizada revisão bibliográfica em bases de dados online e literatura, utilizando os descritores fundoplicatura, endoscopia.

RESULTADOS

Ao exame endoscópico podem ser observadas alterações patológicas na válvula antirrefluxo como: desgarramento total, onde há retificação da prega gástrica transversal formando um ângulo de 180º em relação à cárdia, fundoplicatura torcida, quando as pregas gástricas não estão paralelas às linhas demarcatórias do aparelho, fundoplicatura migrada, na qual a VAR está integra, porém localizada em posição intratorácica.

Em alguns casos é possível observar a presença de hérnia para-hiatal, devido ao alargamento da hiatoplastia[1].

Há poucas classificações endoscópicas padronizadas disponíveis atualmente para a avaliação pós fundoplicatura. Jobe, abdelmoatty e seasons 4 propôs uma classificação para a definição de fundoplicatura normal, avaliando a conformação específica para cada técnica cirúrgica (Tabela 1)[6-7].

Tabela 1 - Classificação endoscópica de fundoplicatura.

Critérios da valva	Nissen	Collis-Nissen	Toupet	Dor	Hill
Aspecto do lábio mais distal à valva	Fino	Grosso	Grosso	Largo	Fino
Comprimento da fundoplicatura	3-4 cm	3 cm	3 cm	3 cm	4-5 cm
Profundidade do sulco anterior	Raso	Ausente	Raso	Raso	Profundo
Profundidade do sulco posterior	Profundo	Raso	Raso	Ausente	Profundo
Área da pequena curvatura posterior ao endoscópio	Estreita	Ampla	Ampla	Ampla	Ampla
Aderência da valva ao endoscópio	Justa	Justa	Moderado	Moderado	Justa
Aderência da valva ao endoscópio durante a respiração	Aderente a todas as fases	Períodos de abertura na inspiração	Breves períodos de abertura durante a respiração	Abertura ocasional durante a respiração	Sem abertura durante a respiração
Tipo	Mamilar	Mamilar	Flap	Flap	Mamilar
Localização intra-abdominal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Posição de reparo adequada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Características únicas	Aparência de moedas empilhadas	Aparência em espiral; linha de grampo evidente no corpo	Lábio em forma de ômega	Lábio em forma de S	Pequena curvatura com aparência de cauda de cometa

Mittal et al[5]. avaliaram quatro componentes distintos de uma fundoplicatura, sem diferenciação para as diferentes técnicas cirúrgicas:

-E – distância da junção gastroesofágica (JEG) até a crura:

-E0 – JEG intra-abdominal ou ao nível da crura

-E1 – JEG <2 cm acima do nível da crura

-E2 – JEG >2 cm acima do nível da crura

-S – quantidade de mucosa gástrica acima e abaixo da JEG:

-S0 – FPL ao redor do esôfago distal

-S1 - <2 cm de tecido gástrico acima da FPL

-S2 - >2 cm de tecido gástrico acima da FPL

-F – descrição da fundoplicatura:

-F0 – FPL intacta (competente e simétrica)

-F1a – FPL parcialmente interrompida

-F1b – FPL totalmente interrompida

-F2a – FPL torcida

-F2b – estômago em dois compartimentos

P – presença de hérnia paraesofágica:

-P0 – Ausência de hérnia

-P1 – Presença de hérnia

CONCLUSÃO

Tendo em vista a pouca disponibilidade de classificações endoscópicas para fundoplicatura e a subjetividade nos laudos de exames, sugere-se padronização de classificação para melhor avaliação e condutas.

REFERÊNCIAS

1. Averbach M, Ferrari Junior AP, Segal F, Ejima FH, Paulo GA, Fang HL, et al. Tratado ilustrado de endoscopia digestiva. Rio de Janeiro: Revinter; 2018.

2. Braghetto I, Korn O, Csendes A, Valladares H, Davanzo C, Debandi A. Radiologic and endoscopic characteristics of laparoscopic antireflux wrap: correlation with outcome. Int Surg. 2012; 97(3):189-97.

3. Abdelmoaty WF, Swanstrom LL. Endoscopic evaluation of post-fundoplication anatomy. Curr Gastroenterol Rep. 2017; 19(10):51.

4. Mittal SK, Juhasz A, Ramanan B, Hoshino M, Lee TH, Filipi CJ. A proposed classification for uniform endoscopic description of surgical fundoplication. Surg Endosc. 2014; 28(4): 1103-09.

5. Schlottmann F, Herbella FA, Allaix ME, Rebecchi F, Patti MG. Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. World J Surg. 2017; 141(7):1685-90.

6. Carbo AI, Kim RH, Gates T, D'Agostino HH. Imaging findings of successful and failed fundoplication. Radiographics. 2014; 34(7):1873-84.

7. Juhasz A, Sundaram A, Hoshino M, Lee TH, Filipi CJ, Mittal SK. Endoscopic assessment of failed fundoplication: a case for standardization. Surg Endosc. 2011; 25(12):3761-66.

Rastreio e tratamento de osteoporose em pacientes com doença renal crônica

Osteporosis screening and treatment of in patients with chronic kidney disease

Eduardo Grecco Matta[1], Melissa Fernanda Pinheiro Santos[2]

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: Fatores que influenciam a densidade mineral óssea estão comumente presentes na população geral, em especial nos idosos, e quando relacionados a quedas e imobilismo agregam elevada morbimortalidade a esse grupo. Pacientes com doença renal crônica (DRC) constituem uma parcela importante dessa população, e apresentam risco aumentado de fratura quando comparados a uma amostra sem doença renal crônica. A partir da desitometria óssea é possível maior estratificação dos pacientes com alto risco de fratura e início de estratégias preventivas sejam estas farmacológicas ou não farmacológicas, permitindo assim a redução na morbimortalidade desse grupo. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é avaliar a presença de osteoporose em pacientes portadores de doença renal crônica e avaliar seu rastreio por densitometria óssea e tratamento. **Métodos:** Foi realizada revisão bibliográfica sistemática, utilizando artigos nas bases de dados Scielo, MedLine, LILACS e PubMed, publicados até 2020. **Resultados e Discussão:** A *Kidney Disease Improving Global Outcomes* partir de 2017 orienta o rastreio de osteoporose em pacientes com DRC. A partir dos dados obtidos pela densitometria óssea em associação a algoritmos é possível estabelecer o risco de fratura em pacientes desse grupo. Após a estratificação dessa população é possível estabelecer estratégias não farmacológicas, bem como medidas farmacológicas para minimizar a morbimortalidade relacionada a fraturas. **Conclusão:** A mudança em relação ao rastreio da osteoporose em pacientes renais crônicos vai de encontro ao estabelecimento de uma estratificação de risco de fratura nesse grupo. E através disso, é possível estabelecer estratégias e diretrizes para o tratamento dessa enfermidade a medida que novas medicações são liberadas na doença renal crônica.

Descritores: Insuficiência renal crônica; osteoporose; distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica.

ABSTRACT

Introduction: Mineral density influencing factors are commonly present in the general population, especially in the elderly, which, with association with falls and immobility leads to a higher morbidity and mortality in this group. Patients with chronic kidney disease (CKD) are an important portion of this population, and are at increased risk of fracture when compared to a sample without CKD. Fracture risk assessment is made possible by bone densitometry allowing to start preventive strategies, whether pharmacological or non-pharmacological, aiming to reduce the morbidity and mortality of this group. **Objective:** The aim of this study was to analyze the presence of osteoporosis in patients with CKD and analyze its screening by bone desitometry and its treatment. **Methods:** A comparative systematic bibliographic review was carried out, using articles in the Scielo, MedLine, LILACS and PubMed databases, published until 2020. **Results and Discussion:** KDIGO 2017 guidelines set up the screening of osteoporosis in patients with CKD. From the data obtained by bone densitometry in association with algorithms, it is possible to establish the risk of fracture in patients in this group. After risk-assessing this population, it is possible to establish non-pharmacological strategies, as well as pharmacological measures to minimize fracture-related morbidity and mortality. **Conclusion**: Changes in the screening process for osteoporosis in chronic renal patients is in line with the establishment of a fracture risk stratification in this group. Through that assessment it is possible establish strategies and guidelines for the treatment of this disease as new medications are released for use in CKD patients.

Keywords: Chronic kidney failure; osteoporosis; chronic kidney disease-mineral and bone disorder.

Correspondência:

Eduardo Grecco Matta
E-mail: edumatta@terra.com.br
Data de submissão: 02/01/2021
Data de aceite: 14/06/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 13º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Fatores que influenciam a densidade mineral óssea estão comumente presentes na população geral, em especial nos idosos e quando relacionados a quedas e imobilismo agregam elevada morbimortalidade a esse grupo. Dentre as enfermidades relacionadas à desordem no metabolismo mineral ósseo pode-se destacar a doença renal crônica (DRC)[1-2].

A redução da taxa de filtração glomerular (TFG) implica em risco aumentado de fratura. A incidência cumulativa de fraturas em três anos é cerca de 5 vezes maior entres homens e 3 vezes maior entre mulheres quando se compara grupos com TFG <15mL / min por 1,73 m^2, com grupo com TFG > 60mL / min por 1,73 m^2 [3].

O acometimento ósseo na DRC envolve uma combinação de alterações do metabolismo do cálcio, associada a anormalidades na renovação óssea e mineralização, bem como calcificação vascular ou de outros tecidos moles. Atualmente o termo osteodistrofia renal (OR) deve ser empregado exclusivamente para definir lesões histológicas encontradas em biópsias ósseas de pacientes com DRC. A OR inclui doenças com alto remodelamento ósseo, como osteíte fibrosa (refletindo hiperparatireoidismo secundário), baixo remodelamento ósseo (como osteomalácia ou doença óssea adinâmica) e formas mistas[4-5].

As alterações no metabolismo do cálcio e da vitamina D podem levar a defeitos de mineralização, algumas vezes levando à osteomalácia. Por outro lado, o que normalmente se observa é o aumento da taxa de reabsorção e formação óssea. Isso acarreta o quadro histológico da osteíte fibrosa, que geralmente é acompanhada, em particular, pela perda óssea cortical. Em pacientes com DRC, um quadro misto geralmente é visível nas biópsias. Tal observação indica uma diversidade de mecanismos fisiopatológicos contribuintes potenciais, que resulta em heterogeneidade significativa nas anormalidades ósseas na DRC[6].

O desequilíbrio entre reabsorção e formação óssea, associado ao "envelhecimento" resulta em afilamento do osso cortical e redução de trabéculas no osso esponjoso. Esse processo é acelerado na doença óssea do DRC que resulta em osteoporose (OP) precoce[6].

Na população geral, a osteoporose é caracterizada como enfermidade esquelética sistêmica relacionada à redução da massa óssea e deterioração da micro arquitetura tecidual acompanhado de fragilidade e maior risco de fratura. Em 2010 foi estimado um número de 10 milhões de norte americanos com OP e projetado o aumento para 14 milhões em 2020. Na União Européia em 2010 foi estimado um número de 27,6 milhões de indivíduos com OP e cerca de 3,5 milhões de fraturas patológicas por ano[1].

Dentre os fatores de risco na população geral essa enfermidade destacam-se: sexo feminino, idade, fratura por fragilidade anterior, histórias de quedas, baixo índice de massa corporal, assim como tabagismo e consumo de álcool. Tais fatores atuam na redução da densidade óssea, reduzindo consequentemente à resistência a fratura. A OP segundo a Organização Mundial de Saúde é definida pela baixa densidade mineral óssea avaliada por densitometria por DEXA (dual energy x-ray absorptiometry). Além da densitometria, a OP pode ser diagnosticada a partir da presença de fratura de baixo impacto periférica ou vertebral, comumente avaliada em radiografia simples[1,7].

A OP pode se desenvolver como doença primária ou relacionada à outra desordem sistêmica, cenário no qual se destaca a DRC como foi citado anteriormente. Dentre os métodos diagnósticos nesse perfil de pacientes, a densitometria tem um desempenho questionável quando se trata de pacientes com DRC estágio 5. As medidas vertebrais podem superestimar a densidade mineral óssea devido a condições articulares, escoliose e calcificações aórticas. Além disso, pacientes com DRC, especialmente aqueles com paratormônio (PTH) sérico alto têm aumento do volume ósseo esponjoso, mas diminuição da espessura cortical, o que pode

alterar a relação entre a força óssea geral e os achados da densidade óssea[1,8-9].

Tendo em vista as limitações dos biomarcadores séricos e da densitometria, outros métodos diagnósticos têm sido usados para a análise de doenças ósseas. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética (RNM) são métodos de imagem que quantificam a massa óssea e os aspectos estruturais da qualidade óssea. Além desses métodos, a biópsia óssea também pode fornecer uma visão complementar das alterações do tecido ósseo, como a detecção de intoxicação por alumínio ou ferro e a presença de baixa densidade óssea, achado sugestivo de osteoporose[10].

Apesar das limitações da densitometria descritas acima, este método passou a ser utilizado como rastreio de OP em pacientes com alto risco de fraturas, de acordo com as recomendações do Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) publicadas em 2017[11].

O paradigma para o manejo da OP relacionada à DRC está evoluindo, e após a recomendação do KDIGO foi possível maior estratificação dos pacientes com alto risco de fratura e início de estratégias preventivas sejam estas farmacológicas ou não farmacológicas, permitindo assim uma redução na morbimortalidade desse grupo.[12]

O aumento de pacientes com DRC é crescente e como consequência a prevalência de desordens ósseas que acarretam fratura deverá ser cada vez maior. Sendo assim, revisou-se as indicações de rastreio, bem como a estratificação de risco de fratura, além de destacar medidas que contribuam para melhora na qualidade de vida desses pacientes, minimizando eventos que elevem a morbimortalidade.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é revisar sistematicamente a literatura, realizando uma análise sobre a presença de osteoporose em pacientes portadores de DRC bem como método de rastreio por densitometria óssea.

MÉTODOS

Foi realizada revisão bibliográfica comparativa, utilizando artigos nas bases de dados Scielo, MedLine, LILACS e PubMed, publicados até 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A recomendação do KDIGO de 2017 orienta a realização de densitometria óssea em todos os pacientes com DRC estágio 3A até 5 com evidência de doença mineral óssea relacionada à molestia, que apresentem fatores de risco[13]. Essa sugestão no manejo da doença óssea é baseada no fato da DMO se apresentar como um forte preditor de fratura de quadril na população geral.

Quando avaliado o perfil de pacientes com fratura de quadril, esses apresentam uma alta prevalência de disfunção renal, o que é consistente com dados publicados. Esses indicam alta taxa de prevalência de doença renal em pacientes que atendem aos critérios da OMS para osteoporose e osteopenia no colo femoral[14].

Klawansky et al., demonstrou relação direta na prevalência de disfunção renal em relação à presença de osteopenia ou osteoporose. Outro dado importante a ser citado é a ocorrência de associação maior, entre fratura de quadril e DRC na faixa etária mais jovem. Essa observação pode sugerir que a DRC desempenha um papel maior na alteração da arquitetura óssea e na redução da resistência óssea em grupos de jovens do que em idades mais avançadas, quando outros fatores de risco tradicionais para fratura de quadril se tornam prevalentes[15].

Embora a medição da DMO por DXA *(dual-energy xray absorptiometry)* forneça uma avaliação da quantidade de massa óssea, ela não fornece informações sobre a atividade de remodelação óssea ou qualidade óssea ou distingue entre os vários processos metabólicos possíveis que podem afetar a integridade estrutural do esqueleto em pacientes com DRC.

Portanto, DXA não é um preditor robusto de risco de fratura de quadril em pacientes com DRC[14].

Por outro lado, a quantificação do risco de fratura na população em geral pode ser realizada por meio de diferentes escalas, sendo a mais conhecida a Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura (FRAX®). O algoritmo FRAX® calcula a probabilidade em 10 anos de grande fratura osteoporótica (vertebral, antebraço, quadril ou úmero) e / ou fratura de quadril (sem tratamento atual ou anterior). Apesar de se apresentar de grande utilidade, o algoritmo não inclui a presença de DRC em sua avaliação, portanto o risco de fratura será subestimado. Outro fator a ser destacado é que a presença de DRC não é apenas um fator importante de risco independente para fratura, mas também aumenta a frequência de quedas devido à fraqueza muscular por sarcopenia ou neuropatia[5].

Outra ferramenta disponível para a avaliação do estado ósseo inclui os marcadores do metabolismo ósseo, os quais são mais úteis do que o nível de PTH sérico como meio de avaliação do metabolismo, em que a responsividade do paratormônio (PTH) dos ossos diminui principalmente nas mulheres pré-menopáusicas e homens, mostrando diferenças individuais. É possível usar vários marcadores bioquímicos de remodelação óssea para avaliar ou orientar o cuidado de pacientes com DRC. A fosfatase alcalina óssea e o pró-colágeno-propeptídeo C do tipo I têm-se mostrado marcadores de formação óssea independentes do estado da função renal, não tem alteração nos valores de referência. A fosfatase ácida resistente ao ácido tartárico é um marcador de reabsorção óssea não influenciado pela função renal. Para esses marcadores que são independentes do estado da função renal, os valores de referência em indivíduos normais saudáveis também podem ser aplicados a pacientes em diálise, e a interpretação de seus níveis não requer consideração do comprometimento renal relacionado à idade. Em contraste, os marcadores do metabolismo ósseo (como o Colágeno tipo I reticulado C-telopeptídeo – CTX) que se acumulam como resultado da perda de função renal demonstram um aumento aparente nos níveis séricos independente do estado real de renovação metabólica óssea. Os dados interpretados quando se aplica o limite de referência para pacientes com função renal normal pode provocar um equívoco na avaliação ao superestimar o *turnover* ósseo. Isso significa que a formulação de um plano de tratamento com base nesses dados pode acarretar o risco de supressão excessiva do *turnover* metabólico ósseo[16].

O manejo clínico do rastreio da OP em DRC se inicia a partir do estabelecimento da presença da desordem mineral óssea relacionada à DRC e sua associação para fatores de risco para OP. Após o estabelecimento desses fatores opta-se por medidas não farmacológicas para controle dos fatores de risco, bem como tratamento da desordem óssea relacionada à DRC e a solicitação da densitometria óssea. Nesse momento, caso se caracterize OP a partir do T-score ou da presença de fratura patológica deve se atentar para o *turnover* ósseo a fim de planejar o tratamento[12].

Após o diagnóstico e a estratificação de risco de fratura, antes do início de tratamento dirigido para osteoporose, os pacientes devem tratar o distúrbio mineral ósseo relacionado à DRC. Antes de iniciar um agente antirreabsortivo ou anabólico para tratar a osteoporose, enfatiza-se a importância do manejo do distúrbio mineral ósseo relacionado a DRC por meio do controle da deficiência de vitamina D, hiperfosfatemia e hiperparatireoidismo. Apesar do aumento adaptativo aparentemente benéfico na secreção de PTH para aumentar os níveis de cálcio, diminuir os níveis de fosfato e aumentar os níveis de vitamina D, o hiperparatireoidismo torna-se mal-adaptativo em longo prazo. A correção da deficiência de 25-hidroxivitamina D pode corrigir parcialmente os níveis elevados de PTH em pacientes com DRC leve a grave. Além disso, os dados em pacientes renais crônicos em estágio final sugerem que os níveis

de 25-hidroxivitamina D maiores que 30 ng/ml otimizam a mineralização óssea. A redução da concentração plasmática de fosfato com ligantes de fosfato orais pode reverter parcialmente a hipocalcemia e o hiperparatireoidismo[11-12].

Dentre as medicações aprovadas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário, destaca-se o cinacalcete. O agente calcimimético é um composto orgânico que modifica a transdução do sinal pelo receptor sensível ao cálcio (CaSR) na membrana das células da paratireóide. Esses agentes aumentam a ativação do CaSR por íons de cálcio extracelular e diminuem a quantidade de PTH liberada pelas glândulas paratireoides[17].

Behets et al, demonstraram redução na taxa de formação óssea, assim como melhora nos parâmetros bioquímicos com o tratamento pelo cinacalcete. Porém em estudo EVOLVE na avaliação de cinacalcete em relação a placebo o mesmo não se mostrou eficaz na redução de fraturas[18-19].

No tratamento não farmacológico da OP são incluídas medidas que posam reduzir os fatores de risco modificáveis por meio de mudança de dieta, atividade física, interrupção do tabagismo, e prevenção de quedas[1].

O plano terapêutico farmacológico da OP é baseado no *turnover* ósseo. As estratégias que inibem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos podem ser úteis na prevenção de perda óssea e fratura em pacientes com doença óssea de normal a alta renovação. Em relação a pacientes com DRC e doença óssea de baixa renovação indica-se o uso dasWWW osteoanabólicos[12].

No caso das medicações antireabsortivas, os bifosfonatos se destacam no uso da população geral. Essa classe compõe os análogos do pirofosfato inorgânico que agem diretamente nos osteoclastos inibindo a atividade reabsortiva dessas células. A depuração de drogas consolidadas como o alendronato é exclusivamente renal, o que pode levar o acúmulo sérico em pacientes com DRC, e pode acarretar doença óssea adinâmica. Portanto, o uso de bifosfonatos em pacientes com esse perfil é restrito. No caso dos bifosfonatos, o uso do Ibrandonato foi descrito como eficaz na redução do *turnover* ósseo bem como no aumento da densidade mineral óssea[12,19-21].

Toussaint et al., demonstraram que não há variação em relação à calcificação vascular em pacientes DRC estágios 3 e 4 tratados com alendronato após 18 meses, porém houve melhora de densidade mineral óssea em coluna lombar e colo de fêmur. No entanto, o próprio estudo cita a necessidade de se atentar para o risco de doença de baixo *turnover* ósseo devido a alta biodisponibilidade do bifosfonato. No caso de pacientes em diálise, há relato do uso do ibandronato com eficácia no aumento da densidade mineral óssea de coluna lombar[21-22].

Outro agente a ser citado no tratamento da OP é o denosumabe. Consiste em um anticorpo monoclonal humano para o ativador do receptor do ligante do fator nuclear κB (RANKL). Ao bloquear a ligação de RANKL a RANK (receptor de membrana RANK), o denosumabe reduz a atividade dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea e aumentando a densidade mineral óssea. O estudo FREEDOM demonstrou segurança no uso da medicação em pacientes portadores de DRC (com depuração maior do que 15 ml/minuto). Além de apresentar resultados que sugerem redução do risco de fratura, mostram aumento da densidade mineral óssea nessa amostra[23].

Todos os antirreabsortivos podem reduzir os níveis de cálcio sérico, particularmente na disfunção renal grave. Portanto, nesse grupo de pacientes deve-se atentar para a hipocalcemia como efeito adverso da medicação[23].

Outra classe de medicação a ser citada é a dos agentes osteoanabólicos, dentre os quais se destaca o teriparatida. O uso de agentes osteoanabólicos em pacientes com DRC é controverso, pois essas drogas são formas de PTH recombinante ou peptídeo relacionado ao PTH. Estudos indicam que, embora a teriparatida tenha aumentado a espessura cortical, a porosidade cortical aumentou e a densidade diminuiu, enquanto a resistência

óssea foi mantida. Na DRC, altos níveis basais de PTH conduzem às perdas corticais por meio de aumentos na porosidade cortical e afinamento devido à trabecularização endocortical. O hiperparatireoidismo também está relacionado a resultados cardiovasculares adversos. Portanto, os agentes osteoanabólicos não devem ser usados para tratar doença de alto *turnover* ósseo. Em pacientes com doença óssea a dinâmica, esses agentes podem aumentar a renovação óssea e resultar em aumento da DMO. Existem dados sobre a eficácia antifratura desses agentes para pacientes com declínio da função renal relacionado à idade sem distúrbio ósseo relacionado a DRC. São necessários ensaios com fratura e desfechos cardiovasculares em pacientes com DRC moderada a grave antes que os agentes osteoanabólicos sejam amplamente adaptados em pacientes com osteoporose associada à DRC. O corpo atual da literatura sugere que a teriparatida é segura em pacientes com DRC e doença óssea de baixa renovação com alto risco de fratura, com base na DMO e na história clínica[12].

CONCLUSÃO

O rastreio da osteoporose em pacientes renais crônicos vai de encontro ao estabelecimento de uma estratificação de risco de fratura nesse grupo. Essa é uma população frágil e propicia para tal enfermidade. A partir desse dado, ensaios clínicos para o uso de terapia farmacológica em renais crônicos estão sendo realizados a fim de estabelecer estratégias e diretrizes para o tratamento dessa enfermidade nesse grupo de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Reumatologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.

2. Yamamoto S, Fukagawa M. Uremic Toxicity and Bone in CKD. J Nephrol. 2017; 30(5):623–27.

3. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. Kidney Int. 2014; 86(4):810–8.

4. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006; 69(11):1945–53.

5. Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa JV, Rodríguez-Garcia, Castro-Alonso C, Górriz JL, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): diagnostic considerations. Nefrologia. 2018; 38(5):476-90.

6. Lips P, Goldsmith D, Jongh R. Vitamin D and osteoporosis in chronic kidney disease. J Nephrol. 2017; 30(5):671-75.

7. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group[]. Geneva: World Health Organization; 1994. [WHO technical report series; 843].

8. Moe SM. Renal Osteodystrophy or Kidney-Induced Osteoporosis? Curr Osteoporos Rep. 2017; 15(3):194–97.

9. Ott SM. Review article: Bone density in patients with chronic kidney disease stages 4-5. Nephrology. 2009; 14(4):395-403.

10. Barreto FC, Costa CR, Reis LM, Custódio MR. Bone biopsy in nephrology practice. J Bras Nefrol. 2018; 40(4):366-74.

11. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Supp. 2017; 7(1):1–59.

12. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13(6):962-69.

13. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int. 2017; 92(1):26-36.

14. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(11):3223–32.

15. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, Ross SD. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. Osteoporos Int. 2003; 14(7):570–76.

16. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. Intern Med. 2017; 56(24):3271-76.

17. Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, Turner SA, Liu W, Coburn JW. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2000; 58(1):436-45.

18. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Godman WG, Spiegel DM, Broe ME, D'Haese PC. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Kidney Int. 2015; 87(4):846-56.

19. EVOLVE Trial Investigators. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med. 2012; 367(26):2482–94.

20. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, Cummings SR. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. J Bone Miner Res. 2007; 22:503–508.

21. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Shmidt-Gayk H, Lenz T, Upperkamp M. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. J Nephrol. 2008; 21(4):510–16.

22. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2010; 56(1):57–68.

23. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. J Bone Miner Res. 2011; 26(8):1829-35.

Leishmaniose tegumentar mucosa: desafio diagnóstico e achado raro de protozoário na forma amastigota em exame anatomopatológico

Mucous tegumentary leishmaniosis: diagnostic challenge and a rare finding of protozoan in the amastigota form in anatomopathological examination

Deivid Souza Sutti Lopes[1]

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A leishmaniose tegumentar é doença de grande importância epidemiológica em nosso país, representando altos custos a saúde pública, principalmente em regiões endêmicas. É causada por protozoários do gênero *Leishmania* e tem diversas formas clínicas, uma delas, é a leishmaniose tegumentar musosa. Doença diagnosticada em paciente acompanhada no ambulatório de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual, "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, onde era acompanhada devido a histórico de sinusopatia crônica, odinofagia, emagrecimento e rinorréia amarelada. Durante a investigação do caso, foi realizada biópsia da lesão e encontrada a forma amastigota do protozoário em exame anatomopatológico, achado este bastante raro, principalmente após um ano de doença. A paciente foi tratada com anfotericina-B lipossomal, droga de escolha em doença com acometimento extenso e em maiores de 50 anos e apresentou melhora da lesão e dos sintomas, seguindo em acompanhamento ambulatorial. A leishmaniose, apesar de conhecida há décadas, ainda é desafio diagnóstico em nossa realidade, talvez por falta de incentivo e interesse das autoridades, visto que é doença que acomete em sua grande maioria a população mais pobre e afastada de grandes centros.

Descritores: Leishmaniose/diagnóstico; leishmaniose/terapia; leishmaniose tegumentar; amastigota.

ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis is a disease of great epidemiological importance in our country, representing high public health costs, especially in endemic regions. It is caused by protozoa of the genus Leishmania and has several clinical forms, one of them, the mucous leishmaniasis. Disease diagnosed in a patient followed up at the Otorhinolaryngology clinic of Hospital do Servidor Público Estadual, where she was followed up due to a history of chronic sinusopathy, odynophagia, weight loss and yellowish rhinorrhea. During investigation of the case, biopsy of the lesion was performed and the amastigote form of the protozoan was found in anatomopathological examination, a finding that is quite rare, especially after one year of illness. The patient was treated with liposomal amphotericin-B, the drug of choice in a disease with extensive involvement and in those over 50 years old, showing improvement of the lesion and symptoms, followed in outpatient follow-up. Leishmaniasis, despite being known for decades, is still a diagnostic challenge in our reality, perhaps due to lack of incentive and interest from the authorities, since it is a disease that mostly affects the poorestpopulation and awayfromlarge centers.

Keywords: Leishmaniasis/diagnosis; leishmaniasis/therapy; leishmaniasis cutaneous; amastigoste.

Correspondência:

Deivid Souza Sutti Lopes
E-mail: deivid_lopes@hotmail.com
Data de submissão: 02/01/2021
Data de aceite: 13/05/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar (LT) é considerada pela Organização Mundial da Saúde como uma das seis doenças infecciosas mais importantes, devido a seu alto coeficiente de detecção e pela capacidade de produzir deformidades. Apresenta ampla distribuição, no Brasil, com registro de casos em todas as regiões, acometendo ambos os sexos, com predomínio no sexo masculino e em maiores de 10 anos[1].

A leishmaniose tegumentar considerada doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que pertence à família *Trypanosomatidae*, parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, com duas formas principais: uma promastigota, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e outra amastigota, observada nos tecidos dos hospedeiros[1].

Os vetores são conhecidos como flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*, chamado popularmente de mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros, a depender de sua região demográfica[1].

No Brasil há inúmeros reservatórios dos parasitas responsáveis pela forma tegumentar, incluindo cães domésticos, cavalos, muares, além de diversos animais silvestres[2].

Mesmo com a diversidade de espécies de *Leishmania* envolvidas na leishmaniose tegumentar, a manifestação clínica da doença depende não apenas da espécie envolvida, mas também do estado imunológico do indivíduo infectado. Um espectro de formas clínicas pode se desenvolver na dependência das características da resposta imune mediada por células[3].

O principal mecanismo de defesa contra a leishmaniose é a resposta imune associada às células T. Na LT, a resposta imune é complexa e não há relação entre a resposta Th1 e a proteção contra a doença, visto que os pacientes com *leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucose (*LM) causadas pela *L. braziliensis* apresentam uma intensa resposta celular e ainda assim desenvolvem a doença. Uma possibilidade para explicar este fato é que uma produção exacerbada de IFN-γ e TNF-α pode ser danosa para o tecido e as mesmas citocinas envolvidas na morte do parasito podem estar associadas à patogênese dessas formas. A manifestação clínica inicial da doença caracteriza-se por uma pápula eritematosa, única ou múltipla, localizada geralmente na região exposta do tegumento, que evolui para úlcera com bordas elevadas, contornos regulares e fundo com granulações grosseiras, recobertas ou não por exsudato sero-purulento[4-5].

A doença mucosa ocorre vários meses ou anos após o quadro cutâneo primário. Ocorre de preferência nas vias respiratórias superiores. A frequência da ocorrência de lesões mucosas após a lesão cutânea primária é baixa (3-5%), sendo mais frequente naqueles pacientes cuja doença cutânea evoluiu para cura espontanea. Tem como diagnóstico diferencial a paracoccidioidomicose, histoplasmose, hanseníase, sífilis terciária, granuloma necrosante da linha média e carcinomas epidermóides invasivos[2].

Na forma mucosa, a doença pode se apresentar de forma destrutiva, ulcero vegetativa ou granulomatosa, acompanhada pela presença de granulações grosseiras e sulcos profundos. Os sintomas normalmente são: dor, disfagia, sialorréia, odor fétido e sangramento. Na cavidade bucal, os locais mais afetados por essas lesões são: lábios, palato duro, palato mole e úvula. Em indivíduos imunossuprimidos, podem ocorrer lesões alveolares, em língua, amígdalas, e região retromolar[3].

Alguns indivíduos curam precocemente

a lesão, às vezes sem procurar atendimento médico. Outros permanecem meses com a lesão em atividade e o processo de cicatrização mostra-se lento. Este fenômeno pode ser explicado pelo estabelecimento rápido ou tardio de resposta imune especifica e eficiente na eliminação do parasito[5].

Pode haver, também, lesão de mucosa sem lesão primária da pele (15% dos casos). Nessa última situação, acredita-se que possa ter havido uma lesão primária abortiva[5].

O diagnóstico é confirmado quando se encontra o parasito diretamente na lesão. Nas lesões mucosas, os fragmentos devem ser retirados de áreas infiltradas. A probabilidade de encontro do parasito é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão cutânea. É rara após um ano. Infecções secundárias contribuem para diminuir a sensibilidade do método. Dessa forma, devem ser tratadas previamente. A sensibilidade desta técnica poderá ser aumentada pela repetição do exame e a leitura de várias lâminas[1].

O diagnóstico sorológico pode realizar-se por meio de técnicas de imunofluorescência indireta ou ensaio imunoenzimático, que, quando positivas (50 a 70% de sensibilidade), podem auxiliar no diagnóstico, particularmente nos casos de lesão mucosas[1].

OBJETIVO

Relatar caso uma paciente internada no Hospital do Servidor Público Estadual, "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, para investigação e tratamento de Leishmaniose tegumentar, com achado raro de forma amastigota em exame anatomopatológico.

MÉTODOS

Foi realizada pesquisa bibliográfica com seleção de autores afim de fundamentar o embasamento teórico do presente relato.

A metodologia aplicada refere-se a um relato de caso com dados retirados integralmente do prontuário da paciente.

RELATO DE CASO

MGS, 73 anos, sexo feminino, viúva, 4 filhos, natural de Ourinhos-SP, procedência remota de Garça-SP, atualmente mora em Carapicuíba-SP.

Paciente diabética, hipertensa, relata arritmia, rinite e sinusite crônica. Faz uso de carvedilol, metformina, sinvastatina, soro fisiológico via nasal. Nega tabagismo.

Procurou atendimento médico pela primeira vez em 03/01/2020 devido a dor em face e odinofagia associada a lesão em palato duro e perda ponderal de aproximadamente 10 kg desde o início dos sintomas, em novembro de 2019. Referia também episódios de sangramento no local da lesão, rinorréia amarelada à direita, obstrução nasal, cacosmia e cefaleia. Na ocasião, foi atendida no ambulatório de otorrinolaringologia e foi solicitado radiografia simples de seios da face, que de mostrou sem alterações. Paciente recebe alta com sintomáticos e pedido de tomografia de seios da face.

Passou em consulta também em ambulatório da equipe de bucomaxilofacial que realizou biópsia da lesão, evidenciando mucosite crônica liquenóide com erosão focal e displasia leve do epitélio e pesquisa de microrganismos negativa.

Foi encaminhada para retorno no ambulatório da otorrinolaringologia para nova avaliação. Em tomografia solicitada previamente, observou-se espessamento difuso do revestimento mucoso do seio maxilar direito com obliteração do mesmo. Espessamento do revestimento mucóide das células etmoidais anteriores a direita. Discreto espessamento do revestimento mucoso das demais cavidades paranasais. Recesso frontal e infundíbulo etmoidal direitos obliterados por espessamento

da mucosa. Erosão óssea no aspecto direito do palato ósseo, estendendo-se à região alveolar da maxila e parede medial do seio maxilar deste lado, de aspecto inespecífico.

Com o resultado de tomografia e a biópsia levantaram-se as seguintes hipóteses diagnósticas: doença granulomatosa, doença autoimune ou doença neoplásica. Nesta consulta foi optado por programação de sinusectomia e solicitação de exames complementares, com sorologias para leishmania, histoplasma, paracoccidioidomicose e provas reumatológicas.

Resultado de sorologias: Leishmaniose positivo 1/40 (VR: 1/40); Paracoccidioidomicose: negativo; Histoplasmose: negativo.
Paciente foi operada em 03/10/2020. Realizou-se sinusectomia bilateral, correção de fístula oroantral e coletado material para biópsia.

Figura 1 - Lesão ulcerada em palato duro.

Não ocorreram intercorrências nos procedimentos. No resultado de culturas do fragmento, foi observado crescimento de Paecimoyces ssp e então a paciente foi encaminhada para avaliação da equipe de Moléstias Infecciosas, que em primeiro momento optou por não iniciar tratamento antifúngico e solicitou nova coleta de material para realização de culturas.

No dia 06/11/2020 em consulta de retorno, foi revisto o resultado da revisão de lâmina, onde se observou presença de protozoário, sugestivo para Leishmaniassp. Em culturas, observou-se crescimento de Paecilomyces spp., Cândida albicans, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens e Staphylococcus epidermidis.

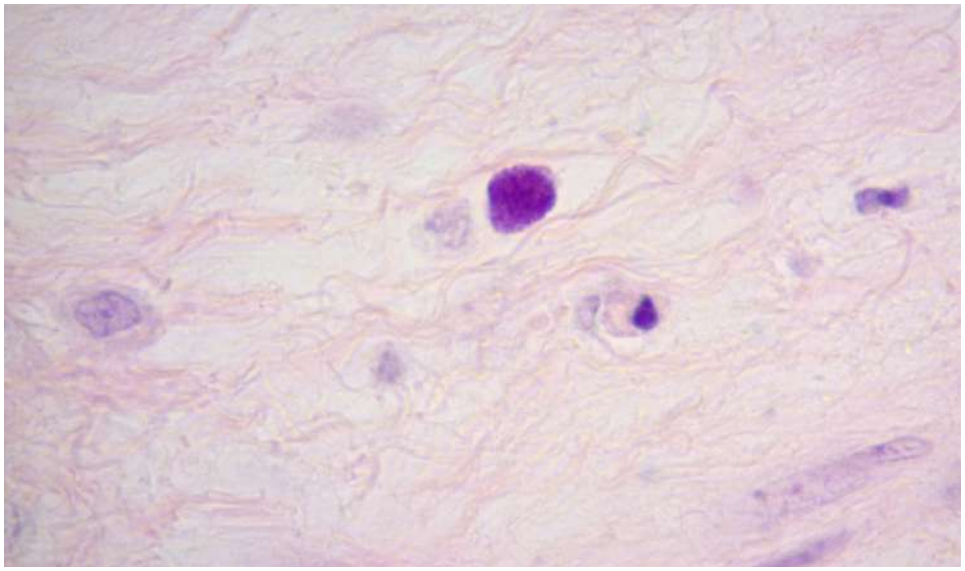

Figura 2 - Lâmina revisada apresentando amastigota no interior do macrófago.

Na ocasião optou-se pela internação hospitalar para tratamento de leishmaniose tegumentar.

No dia 07/10/2020, com a paciente já internada, foi iniciado o tratamento com anfotericina lipossomal 3mg/kg, além de ciprofloxacino 500mg, de 12 em 12 horas para tratamento de Klebsiella SP e Serratia SP.

O tratamento com anfotericina B lipossomal foi escolhido ante a antimonial pentavalente, que seria a primeira escolha no tratamento da leishmaniose, pois em lesões extensas como as deste caso e após os 50 anos de idade a medicação deixa de ser padrão ouro devido aos inúmeros efeitos colaterais possíveis. O tratamento foi realizado por 14 dias, sem intercorrências durante a internação, apesar de um episódio isolado de hiponatremia sintomática que foi prontamente corrigido. Em exames realizados durante internação, observou-se crescimento de Enterococcus faecalis em cultura de fragmento. Optado por tratamento com ampicilina intravenosa com posterior terapia sequencial via oral com amoxicilina.

Em retorno ambulatorial após a internação, foi revisto o resultado de exame anatomopatológico com laudo positivo para osteomielite. Foi optado por manutenção da antibioticoterapia com amoxicilina até o próximo retorno ambulatorial.

A paciente passou a apresentar melhora progressiva dos sintomas, com redução do tamanho da fístula em cavidade oral, ainda em uso de amoxicilina.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Dentre as ferramentas disponíveis para diagnóstico das leishmanioses, os testes imunológicos recebem destaque pela praticidade e precisão. Tem sido observado que, em alguns casos, tais métodos são a única forma de diagnóstico antes do início da terapia com medicamentos anti-leishmania. A associação de ferramentas imunológicas e de biologia molecular facilita o estabelecimento de uma análise mais rápida e precisa, além de se mostrar útil na diferenciação dos casos de infecção por Leishmania sp[6-7].

A sensibilidade dos métodos de diagnóstico pode variar de acordo com a experiência de cada serviço, a qualidade do equipamento e dos insumos utilizados, o tempo de evolução das lesões, as formas clínicas e as diferentes espécies de leishmania envolvidas[1,8-9].

Existe uma série de exames para diagnóstico de leishmaniose. Por exemplo,

exames imunológicos como o teste intradérmico (Montenegro) e exames parasitológicos como demonstração direta do parasito, isolamento em cultivo in vitro "isolamento in vivo", reação em cadeia da polimerase (PCR) e também os exames histopatológicos[1,10]. Abaixo, segue o quadro com as vantagens e as limitações dos principais exames para diagnóstico de leishmaniose.

Quadro 1 - Vantagens e limitações dos principais exames para diagnóstico de leishmaniose

MÉTODO	ANTÍGENO	VANTAGEM	LIMITAÇÃO
Reação Intradérmica de Montenegro	Mataram os parasitas inteiros	Baixo custo e detecção de imunidade e células T	Não pode detectar casos de leishmaniose visceral em alguns estágios da doença. Não é possível diferenciar entre infecção e doença
ELISA	Moléculas recombinantes	Baixo custo e alta sensibilidade e especificidade	Sensibilidade e especificidade é altamente dependente do antígeno usado
Imunofluorescência	Mataram parasitas inteiros	Alta sensibilidade e especificidade	Processo laborioso que consome tempo e custo. Necessidade de pessoal treinado para realizar o teste
Citometria de Fluxo	Foram testadas moléculas recombinantes e/ou parasitas inteiros	Melhor sensibilidade e especificidade comparado com outros métodos. Pequena quantidade de sangue. Pode diferenciar entre infecção, doença e paciente curados	Custo associado a reagentes e equipamentos. Poucos estudos ainda
Teste Rápido de Anticorpos	Moléculas recombinantes	Baixo custo, rápido, pequena quantidade de sangue	Sensibilidade e especificidade altamente dependente do antígeno usado
Teste de Aglutinação Direta	Mataram parasitas inteiros	Baixo custo e pequena quantidade de sangue	Necessidade de um longo tempo de incubação, técnicos de laboratório bem treinados e custo do antígeno

Na rotina laboratorial, inúmeros kits comerciais têm sido utilizados pela facilidade de manuseio e interpretação de resultados. Os testes rápidos para leishmaniose são baseados na detecção de anticorpos específicos, no soro ou no sangue periférico de um indivíduo com leishmaniose. O diagnóstico correto associado às medidas terapêuticas eficientes são ferramentas essenciais no controle da moléstia.

O diagnóstico da leishmaniose se inicia a partir da história do doente e da epidemiologia. Existem diversas opções de exames laboratoriais afim de dar o diagnóstico da doença, de exames simples e baratos até os mais sofisticados a exemplo dos testes moleculares, que pesquisam o DNA do agente infeccioso em diferentes materiais clínicos.

Apesar de prevalente e conhecida em nosso país há muitos anos, a leishmaniose continua sendo de preocupante importância para a saúde pública. Necessita de diagnóstico e tratamento rápidos, além do controle de vetores.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.

2. Salomão R. Infectologia: bases clínicas e tratamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.

3. Santos ME, Nogueira EF, Lopes PH, Torres BC. Leishmaniose mucocutânea facial: desafios do

diagnóstico ao tratamento. Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac. 2013; 13(2):15-21.

4. Almeida OL, Santos JB. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. An Bras Dermatol. 2011; 86(3):497-506.

5. Mota LA, Miranda RR. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na Leishmaniose. Arq Int Otorrinolaringol. 2011; 15(3):376-81.

6. Holanda VN, Silva WV, Nascimento PH, Oliveira RN, Lima VL, Figueiredo RC. Desafios e perspectivas no tratamento da leishmaniose tegumentar: revisão de literatura. Rev Interfaces Saúde Humanas Tecnol. 2021; 6(17):140-57.

7. Vasconscelos JM, Gomes CG, Sousa A, Teixeira AB, Lima JM. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. RBAC. 2018; 50(3):221-7.

8. Basano SA, Camargo LM. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. Rev Bras Epidemiol. 2004; 7(3):328-37.

9. Costa JM, Saldanha AC, Nascimento D, Sampaio G, Carneiro F, Lisboa E, et al. Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da Leishmaniose Tegumentar no Brasil. Gaz Méd Bahia. 2009; 79(Supl. 3):70-83.

10. Silveira TG, Arraes SM, Bertolini DA, Teodoro U, Lonardoni MV, Roberto A C, et al. Observações sobre o diagnóstico laboratorial e a epidemiologia da leishmaniose tegumentar no Estado do Paraná, sul do Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 1999; 32(4):413-23.

Poliangeíte microscópica com glomerulonefrite rapidamente progressiva

Microscopic polyangiitis with Rapidly Progressive Glomerulonephritis

Vitor Pinheiro Sobottka[1]

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A poliangeíte microscópica é uma vasculite necrosante sistêmica pauci-imune com predileção ao acometimento de pequenos vasos (capilares, vênulas e arteríolas). É uma patologia clínica rara e que em conjunto com a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Sindrome de Churg-Strauss) e a Granulomatose com Poliangeíte (Granulomatose de Wegener) compõem o grupo de vasculites associadas ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos. Relata-se o caso de um paciente masculino com poliangeíte microscópica com glomerulonefrite rapidamente progressiva como forma principal de apresentação clínica. Esse relato de caso ilustra uma complicação de elevada morbidade e potencialmente fatal ao paciente, se não instituído precocemente o tratamento.

Descritores: Poliangeíte microscópica; glomerulonefrite; vasculite associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

ABSTRACT

The present work intends to discuss Microscopic Polyangiitis (PAM), which is a systemic necrotizing vasculitis with a predilection for the involvement of small vessels (capillaries, venules and arterioles). It is a rare clinical pathology and that together with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) and Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener Granulomatosis) make up the group of vasculitis associated with the neutrophil anti-cytoplasmic antibody (ANCA).

To this end, we report the case of a male patient with Microscopic Polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis as the main form of clinical presentation. This case report illustrates a complication of high morbidity and potentially fatal to the patient, if treatment is not started early.

Keywords: Microscopic polyangiitis; glomerulonephritis; anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.

Correspondência:

Vitor Pinheiro Sobottka
E-mail: vitor_sobottka@hotmail.com
Data de submissão: 28/02/2020
Data de aceite: 30/03/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Clínica Médica do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 11º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A poliangeíte microscópica (PAM) é uma doença autoimune idiopática caracterizada por uma vasculite necrosante sistêmica pauci-imune não granulomatosa com acometimento preferencial de pequenos vasos. Está geralmente associada à presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Tendo em vista a sua relação com o ANCA, a PAM é classificada como vasculite associada anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), um subconjunto das vasculites sistêmicas primárias que inclui também, a granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Síndrome Churg-Strauss) e a granulomatose com poliangeíte (Granulomatose de Wegener)[1-6].

A poliangeíte microscópica foi descrita inicialmente em 1985 por Savage et al, e sua incidência é de aproximadamente 1:100.000 pessoas sendo mais comum o acometimento no sexo masculino[3,7].

Neste cenário, a glomerulonefrite necrosante com formação de crescentes e capilarite pulmonar hemorrágica são manifestações importantes a serem observadas, pois estão entre as principais causas de morbimortalidade da doença[4,7-8].

RELATO DE CASO

Trata-se do caso clínico de um paciente do sexo masculino, 72 anos, negro, casado, diabético, portador de doença renal crônica e ex-tabagista (10 maços/ano) que procurou atendimento médico com relato de dispneia associada a tosse seca, rouquidão, edema de membros inferiores e urina espumosa com início há aproximadamente 15 dias.

Na admissão, o hemograma revelou anemia (Hb 9,5 mg/dl, Ht 29.5%, VCM 82.5 fl, HCM 26 pcg, CHCM 32 g/dl, RDW 14.2%) sem alterações na leucometria e no número de plaquetas. O exame de urina demonstrou presença de 2+ de proteínas, 3+ de hemoglobina, 475.000 hemácias, 15.000 leucócitos e pesquisa positiva de dismorfismo eritrocitário (descrição de 3 codócitos). A função renal mostrava: dosagem de creatinina de 4 mg/dl (exame prévio do ano anterior com valor de 1.5) com taxa de filtração glomerular estimada em 19,1 ml/min/1.73m^2. A proteinúria de 24 horas era de 0,36 g em volume coletado de 2.000 ml. As pesquisas de fator antinuclear, anti-DNA, anti-SM, anticorpo anti-membrana basal foram não reagentes. As sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV estavam negativas. A dosagem das frações do complemento C3, C4 e CH50 estava sem alterações. A pesquisa de ANCA foi positiva e revelou padrão perinuclear (p-ANCA) com título de 1/40.

A tomografia computadorizada de tórax sem contraste evidenciou pequeno derrame pleural bilateral, micronódulos centrolobulares e opacidades em vidro fosco nas regiões peri-hilares. O ecocardiograma transtorácico indicou a presença de hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo de grau discreto com funções sistólicas global e segmentar preservadas. Submetido ainda à tomografia de seios da face com resultado dentro da normalidade.

No decorrer da internação, o paciente evolui-se com piora progressiva da função renal associado a oligúria e foi indicada terapia de substituição renal quatorze dias após a admissão hospitalar. Após uma semana do início das sessões de hemodiálise, foi realizada biópsia percutânea de rim para esclarecimento diagnóstico. O material continha 14 glomérulos, sendo que 1 deles apresentava sinéquia e havia presença de crescente fibrosa em outro [Figuras 1 e 2]. Foi relatada ainda proliferação mesangial com túbulos e interstício preservados. As artérias interlobulares mostravam espessamento discreto de parede. A imunofluorescência direta foi negativa para C1,C3,C4,IgA,IgM e IgG.

Neste contexto, considerando-se que o paciente não relatava histórico de asma, não possuía acometimento de vias aéreas superiores e associadamente apresentava positividade do ANCA e tinha achados morfológicos sugestivos de glomerulonefrite pauci-imune, foi aventada a hipótese diagnóstica de poliangeíte microscópica. Assim, foi instituída

pulsoterapia com corticosteróides em altas doses (Metilprednisolona 1 grama por 03 dias) e ciclofosfamida 790 mg seguido por terapia de manutenção com prednisona associada a ciclofosfamida.

Ao final da terapia indicada, o paciente mantinha-se estável clinicamente. Recebeu alta hospitalar para acompanhamento ambulatorial. No momento, o paciente encontra-se sob regime de hemodiálise e em terapia de manutenção com uso de corticóide via oral em fase de dores decrescentes.

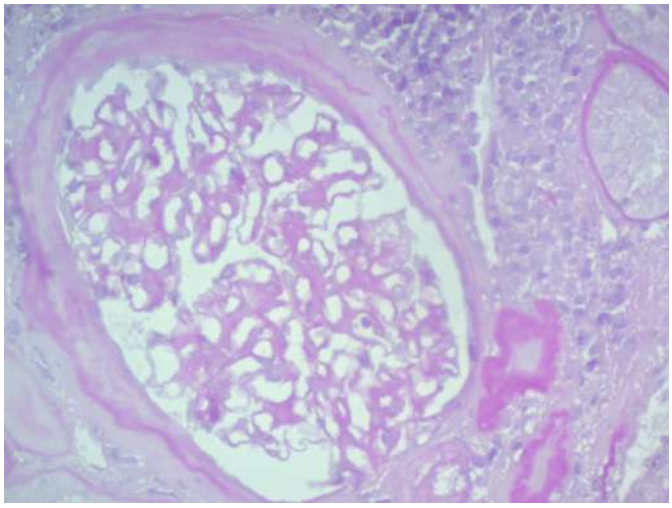

Figura 1 - Biopsia renal crescente fibrosa - coloração de PAS (HE 100x)

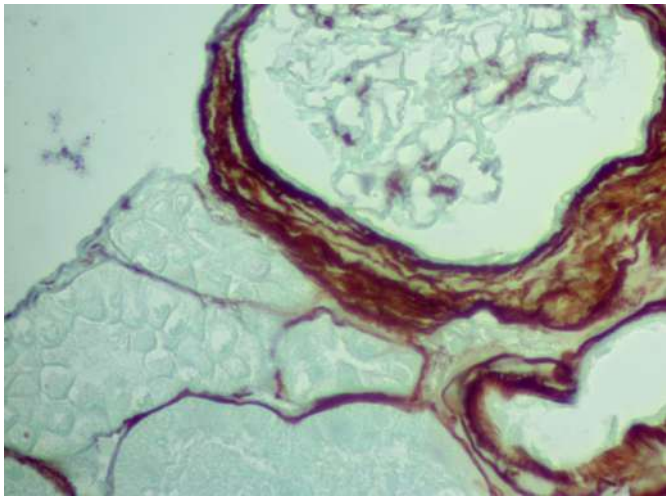

Figura 2 - Biopsia renal rescente fibrosa e discreta alteração proliferativa mesangial - coloração de PAMS (100x)

DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A poliangeíte microscópica é uma vasculite sistêmica de pequenos vasos caracterizada pela escassez ou ausência de depósitos imunes vasculares e está associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) em cerca de 90% dos casos. Apresenta discreto predomínio no sexo masculino com uma idade média ao diagnóstico entre 50-60 anos[1-6, 9].

Tendo em vista que a moléstia afeta diversos órgãos e sistemas, os pacientes acometidos podem apresentar manifestações clínicas heterogêneas. Febre, perda ponderal, mialgia, artralgia, hemoptise e hematúria são manifestações comuns. Sintomas inespecíficos como artralgia e mialgia podem preceder por anos o surgimento de alterações renais e/ou pulmonares. Os exames laboratoriais frequentemente revelam anemia, hematúria e perda progressiva da função renal. Exames de imagem como tomografia de tórax podem demonstrar opacidades alveolares sugestivas de hemorragia alveolar [4-5, 7, 10].

Destaca-se que o acometimento renal da PAM é comum e suas manifestações podem variar desde alterações assintomáticas no sedimento urinário até doença renal terminal. A lesão renal característica é a glomerulonefrite focal e segmentar pauci-imune necrosante com crescente. Já as manifestações urinárias mais comuns são oligúria, proteinúria não nefrótica e hematúria microscópica com cilindros dismórficos que ratificam o acometimento glomerular [2, 4, 11].

Frequentemente, ocorre declínio rápido da taxa de filtração glomerular ao longo de dias ou semanas. Em um estudo envolvendo 85 pacientes com diagnóstico de Poliangeíte Microscópica, Guillevin et al., observaram-se manifestações renais em 78.8% dos pacientes sendo que 8% foram submetidos a hemodiálise na ocasião do diagnostic [2, 7, 12].

A glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é uma síndrome clínica caracterizada pela perda súbita da função renal associada à presença de mais de 50% dos glomérulos com crescentes na biópsia renal.

Os tipos de GNRP e suas causas são classificadas em três grupos, de acordo com os achados observados na microscopia fluorescente e nos testes sorológicos: depósitos de anticorpos antimembrana basal glomerular, depósitos de imunocomplexos e pauci-imunes. A variante pauci-imune é a forma mais comum da GNRP [5-6, 9, 11, 13].

A vasculite associada a glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune acomete vasos de pequeno calibre. É geralmente relacionada a poliangeíte microscópica, a granulomatose com poliangeíte (Granulomatose de Wegener) e granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Sindrome de Churg-Strauss). Aproximadamente 90% dos pacientes com GNRP pauci-imune apresentam níveis circulantes de anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) [4, 6, 8-9].

Atualmente, não há um teste específico para o diagnóstico da poliangeíte microscópica. O diagnóstico consiste na combinação entre achados clínicos, testes laboratoriais básicos, exames de imagem e exclusão de outros diagnósticos diferenciais de glomerulonefrite rapidamente progressiva[1-2, 4, 7, 11].

Para tanto, podem ser utilizados testes mais específicos como dosagem do ANCA e biópsia do órgão afetado. Os achados da biópsia renal descritos no caso reforçam o diagnóstico de PAM. As alterações encontradas que sugerem a doença incluem: necrose glomerular, esclerose cicatricial, crescentes fibrosas e infiltrado leucocitário periglomerular [6, 11, 13].

Na imunofluorescência, não há evidências de depósitos de imunocomplexos no glomérulo ou depósitos lineares de imunoglobulinas. A visualização de granuloma é útil para diferenciar a poliangeíte microscópica da granulomatose com poliangeíte (Granulomatose de Wegener), mesmo não estando presente em 100% dos casos desta afecção [1, 4].

Em relação ao tratamento, não há um protocolo padronizado para os casos de GNRP pauci-imune. No entanto, os regimes utilizados envolvem, inicialmente, o uso de glicocorticoide em altas doses associado a um agente citotóxico como a ciclofosfamida, com o objetivo de produzir a remissão da doença [2, 4, 7, 14-15].

Após remissão/estabilidade do caso, é prescrita a terapia de manutenção. Podem ser utilizadas drogas como corticóide, ciclofosfamida, azatioprina ou micofenolato.[4,14,15] Não há consenso na literatura quanto à duração da terapia de manutenção para o tratamento das vasculites associadas ao ANCA [2, 4, 14-15].

Uma abordagem alternativa consiste no uso de rituximabe tanto na indução quanto para a terapia de manutenção. Outra opção terapêutica é o emprego da plasmaferese, principalmente para aqueles pacientes com insuficiência renal grave e/ou hemorragia pulmonar. Entretanto, alguns autores sugerem que são necessários mais estudos para esclarecimento do potencial benefício deste tratamento [2, 4, 7, 14-15].

CONCLUSÃO

A glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é uma complicação clínica possível das vasculites pauci-imunes. É potencialmente fatal se não instituído precocemente o tratamento. A poliangeíte microscópica é uma vasculite de pequenos vasos associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e é considerada uma doença de difícil diagnóstico.

O presente estudo demonstrou que o diagnóstico pode ser obtido pela associação entre a suspeição clínica, exames laboratoriais, testes sorológicos e exames de imagem, sendo frequentemente necessário realizar biópsia do órgão acometido para sua confirmação.

O caso descrito apresentou um paciente com perda rapidamente progressiva da função renal, cuja estabilização e melhora clínica foram alcançadas após a rápida instituição do tratamento uma vez feito o diagnóstico.

REFERÊNCIAS

1. Binda V, Moroni G, Messa P. ANCA-associated vasculitis with renal involvement. J Nephrol. 2018; 31(2):197–208.

2. Chapter 13: Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis. Kidney Int Suppl. 2012; 2(2):233-39.

3. Muhammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology. 2007; 46(8):1329-37.

4. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. Eur J Rheumatol. 2016; 3(3):122-33.

5. Goldman L, Schafer AI. Goldman Cecil Medicina. 24 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014.

6. Syed R, Rehman A, Valecha G. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis: an ANCA-Associated Vasculitis. Biomed Res Int. 2015; 2015:402826.

7. Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. Rheum Dis Clin North Am. 2010; 36(3):545-58.

8. Rocha FA, Farias LA, Jovino AR, Teixeira AC, Vieira WP. Poliangiite microscópica com síndrome pulmão-rim: relato de caso e revisão de literatura. Medicina. 2018; 51(3):211-16.

9. Herrera-Añazco P, Velásquez-Castilho P, Pacheco- J, Valenzuela-Rodriguez G, Asato-Higa C. ANCA-Positive pauci-immune crescentic glomerulonephritis in a patient with systemic lupus erythematosus. J Bras Nefrol. 2017; 39(4):454-57.

10. Santos JW, Michel GT, Pereira CE, Capelozzi VL, Mileto JN, Fiorini CA. Poliangeíte microscópica com hemorragia alveolar difusa. relato de caso. J Bras Pneumol. 2004; 30(2):150-53.

11. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasgawa M, Kaname S, Usui J, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. Clin Exp Nephrol. 2016; 20:322-41.

12. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayrand M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum. 1999; 42(3):421-30.

13. Choudhury TA, Singh RG, Usha, Singh S, Singh TB, Rathore SS, Prabhakar. Clinicopathologic spectrum of crescentic glomerulonephritis: a hospital-based study. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014; 25(3):689-96.

14. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019; 95(2):281-95.

15. Souza AW, Calich AL, Mariz HA, Ochtrop ML, Bacchiega AB, Ferreira GA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the induction therapy of ANCA-associated vasculitis. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017; 57 Suppl 2:484-96.

Hiperplasia de hipófise secundária a hipotireoidismo primário

Pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism

Aline Almeida Bastos[1], Larissa Baracho Macena[1], Marília da Rocha Almeida[1], Tessa Zocal Krug[1]
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Paciente de 13 anos deu entrada no serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE - FMO, São Paulo, SP, Brasil, com queixa de cefaleia, edema, ganho de peso e diminuição de acuidade visual progressiva há 6 meses. Teve diagnóstico de hipotireoidismo primário aos 6 anos, o qual vinha sendo tratado com levotiroxina até os 9 anos. Após esse período, o tratamento foi modificado para levotiroxina manipulada, e mantinha o uso até a admissão no serviço referido. Exames laboratoriais de entrada evidenciaram níveis de TSH 1690,0 (VR: 0,45 – 4,5 mUI/mL), T4L 0,4 (VR: 0,6 - 1,6 mcg/dL) e prolactina 18,5 (VR: <20 ng/dl). Níveis de testosterona, gonadotrofinas, IGF-1 e cortisol matinal estavam dentro dos valores de referência para idade e sexo.A ressonância magnética (RM) de sela túrcica evidenciou lesão hipodensa em região selar com compressão de quiasma óptico. Diante da possibilidade de hiperplasia das células produtoras de TSH, optado por retomar o tratamento do hipotireoidismo com levotiroxina convencional. Cerca de 3 meses após início da terapêutica, paciente apresentou resolução dos sintomas e nova RM de sela mostrava hipófise de tamanho normal. A regressão do volume hipofisário após terapia com levotiroxina confirmou a hipótese diagnóstica de hiperplasia hipofisária decorrente do hipotireoidismo primário. Hipotireoidismo não tratado de longa data pode causar hiperplasia pituitária devido ao *feedback* hormonal no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide sendo um importante diagnóstico diferencial em alterações de volume hipofisário.

Palavras-chave: Neoplasias hipofisárias; hipófise; hipotireoidismo.

ABSTRACT

A 13 year old patient was admitted to the Pediatric Endocrinology service of Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE - FMO, São Paulo, SP, Brasil with a complain to fheadache, edema, weight gain and progressive visual acuityr eduction for the past 6 months. He was diagnosed with primary hypothyroidism at the age of 6, who had been treated with levothyroxine until he was 9 years old. After this period, the treatment was modified to manipulated levothyroxine, and maintained use until admission to the referred service. Incoming laboratory tests showed TSH levels 1690,0 (VR: 0,45–4,5 mUI/mL), T4L0, 4 (VR:0,6–1,6 mcg/dL) and prolactin 18,4 (VR:<20ng/dl). Testosterone, gonadotropin, IGF-1andmorning cortisol levels were with in the reference values. Magnetic resonance imaging (MRI) of the turcicals addle showedahypodense lesion in the sealing region with compression of optic chiasm. Given the possibility of hyperplasia of TSH – producing cells, it was opted to resume treatment of hypothyroidism with conventional levothyroxine. About 3 months after the beginning of therapy, the patient presented resolution of symptoms and new MRI of saddle with full-size pituitary. Regression of pituitary volume after levothyroxine the rapy confirmed the diagnostic hypothesis of pituitary hyperplasia due to primary hypothyroidism. Long-standing untreated hypothyroidism can cause pituitaryhy perplasia due to hormonal feedback on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis and is an important differential diagnosis in pituitary volume changes.

Keywords: Pituitary neoplasms; pituitary gland; hypothyroidism.

Correspondência:

Aline Almeida Bastos
E-mail: alinebastos@hotmail.com
Data de submissão: 03/02/2021
Data de aceite: 09/06/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 10º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Hiperplasia da hipófise é uma condição relativamente comum que ocorre tanto em situações fisiológicas quanto patológicas. É caracterizada pelo aumento da proliferação de um único tipo de célula, podendo ser focal, nodular ou difusa[1-3].

As causas de hiperplasia hipofisária fisiológica são a puberdade, a gravidez e a menopausa. Causas patológicas de hiperplasia podem estar associadas a falências primárias do eixo gonadal (hipofunção da glândula alvo primária), como insuficiência adrenal e hipotireoidismo, sendo esta última, a causa mais comum. A hiperplasia pituitária devido ao hipotireoidismo primário é a mais frequente sendo responsável por 33,3% dos casos[1-2, 5-8].

Hipotireoidismo de longa data não tratado pode levar a hiperplasia hipofisária devido ao feedback hormonal do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. A redução da concentração sérica de T4 livre e T3, através de um mecanismo de modulação de feedback, leva ao aumento da secreção hipotalâmica de TRH, seguida por hiperplasia e hipertrofia de células pituitárias secretagogas de TSH e degeneração de células basofílicas[9].

As diferenças na ultraestrutura entre células hiperplásicas e células pituitárias normais são muito óbvias. Estas alterações são principalmente encontradas no hipotireoidismo primário[6].

Todas essas mudanças levam ao aumento da hipófise anterior e, às vezes, contribuem para o desenvolvimento de um adenoma. O aumento da secreção de hormônio tireotrófico no hipotálamo pode não só levar à hiperplasia e hipertrofia dos tireotrofos, aumentando a secreção do TSH, mas também estimular células secretoras de prolactina (PRL) promovendo aumento da síntese e secreção da PRL, causando hiperprolactinemia[9].

Clinicamente, o paciente pode apresentar sintomas compressivos compatíveis com a presença de massa selar como cefaleia, diminuição de acuidade visual, além de sintomas característicos do hipotireoidismo não tratado[9].

O tratamento com levotiroxina em doses adequadas suprime o TSH, reestabelecendo o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide com resolução da hiperplasia hipofisária e por consequência, dos sintomas do hipotireoidismo além dos sintomas compressivos[9-10].

A importância do tema se deve ao fato da hiperplasia não ser facilmente diferenciada do adenoma tireotrópico primário apenas por características radiográficas. No entanto, os princípios terapêuticos para tratá-los são completamente diferentes e um diagnóstico errôneo pode submeter o paciente a um tratamento inadequado[9]. Clinicamente a apresentação é muito distinta, pois enquanto no adenoma produtor de TSH o paciente desenvolve hipertireoidismo, na hiperplasia o paciente apresenta hipotireoidismo.

RELATO DE CASO

G.V.O., masculino, 13 anos, foi encaminhado ao ambulatório de Endocrinopediatra do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE - FMO, São Paulo, SP, devido à queixa de cefaleia, aumento de peso e edema de face e abdome há 6 meses.

Paciente com diagnóstico de hipotireoidismo primário aos seis anos de idade. Recebeu reposição de levotiroxina 75mcg/dia (Puran T4®) até os nove anos com bom controle, segundo relato da mãe. Com a separação dos pais, teve que mudar de cidade e também seu acompanhamento médico. Por apresentar ganho de peso nesta época, o novo endocrinologista trocou a medicação tradicional por formulação manipulada, que continha além de levotiroxina, outras substancias "emagrecedoras" (Tabela 1).

Tabela 1 – Substâncias da fórmula manipulada utilizada pelo paciente

Fórmula 1	Fórmula 2
1. T4 115 mcg	1. Ômega 3200 mg
2. T3 15 mcg	2. Ômega 6100 mg
3. Cálcio quelado 30mg	3. Extrato de Beringela 250 mg
4. Aspartato mag 50mcg	5. Chitosan 125 mg (polissacarídeo exoesqueleto de crustáceos - reduz absorção de gordura)
5. Selênio 50 mcg	6. Glucomannan 125 mg (inibidor natural do apetite)
6. Brocolinol 50 mcg	7. Gomaguar 100 mg (fibra)
7. Vitamina D 200 UI	
8. Vitamina E 50 UI	
9. Reverastrol 5 mg	
10. Fucus 15 mg	
11. Valerina 100 mg	
12. Tirosina 0,1g	
13. Pata de vaca 75mg	
14. Iodo quelado 20 mcg	

Desde então, a mãe observou que além do aumento dos níveis de TSH começou a apresentar cefaleia, sonolência e edema. Em revisão de resultados de exames laboratoriais, foi evidenciado níveis de TSH até 1697,9 mU/L em março de 2011. Nesta época, a cefaleia se tornou mais intensa e diária acompanhada de distensão abdominal. Por consequência, foi aumentada progressivamente a dose de levotiroxina na formulação, atingindo níveis de mais de 4mcg/kg/dia.

Na entrada no pronto socorro da instituição foi observado rebaixamento do nível de consciência, com queixa de cefaleia holocraniana, indisposição, edema e baixa acuidade visual progressiva que se intensificaram nos últimos meses. Apresentava sinais e sintomas típicos de hipotireoidismo como extremidades frias e pele seca. Foi optado por internação hospitalar para investigação etiológica do quadro. Trazia exames anteriores (3 meses): TSH: 1.376,1mU/L e T4L 0,46ng/dl. Exames de entrada na nossa instituição mostravam TSH 1.690,0 mU/L; T4L 0,4ng/dl; T3T 29ng/dl; FSH 4,9 (1,2-19,2mUI/ml); LH 0,1 (1,2-8,6mUI/ml); prolactina 28,5 (2,6-13,3 ng/ml); cortisol (as 8 horas) 13,6mcg/dL; colesterol total 332 mg/dL; HDL 57 mg/dl; LDL 245 mg/dl; triglicérides 152 mg/dl; IGF1 139 ng/dL; testosterona total 64 ng/dL.

A campimetria (Figura 1), evidenciava perda de visão em campos superiores, talvez relacionados ao edema palpebral, mais acentuada em região temporal superior.

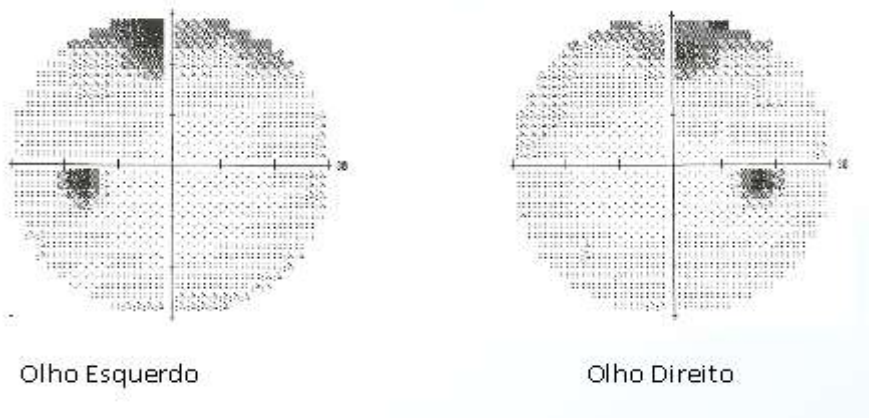

Figura 1 – Campimetria evidenciando hemianopsia bilateral superior

A ressonância magnética de sela túrcica (Figura 2) mostrava lesão em região hipotalâmica-hipofisária, sendo a probabilidade diagnóstica de hiperplasia hipófisaria secundária a hipotireoidismo primário tratado de forma inadequada, a mais provável.

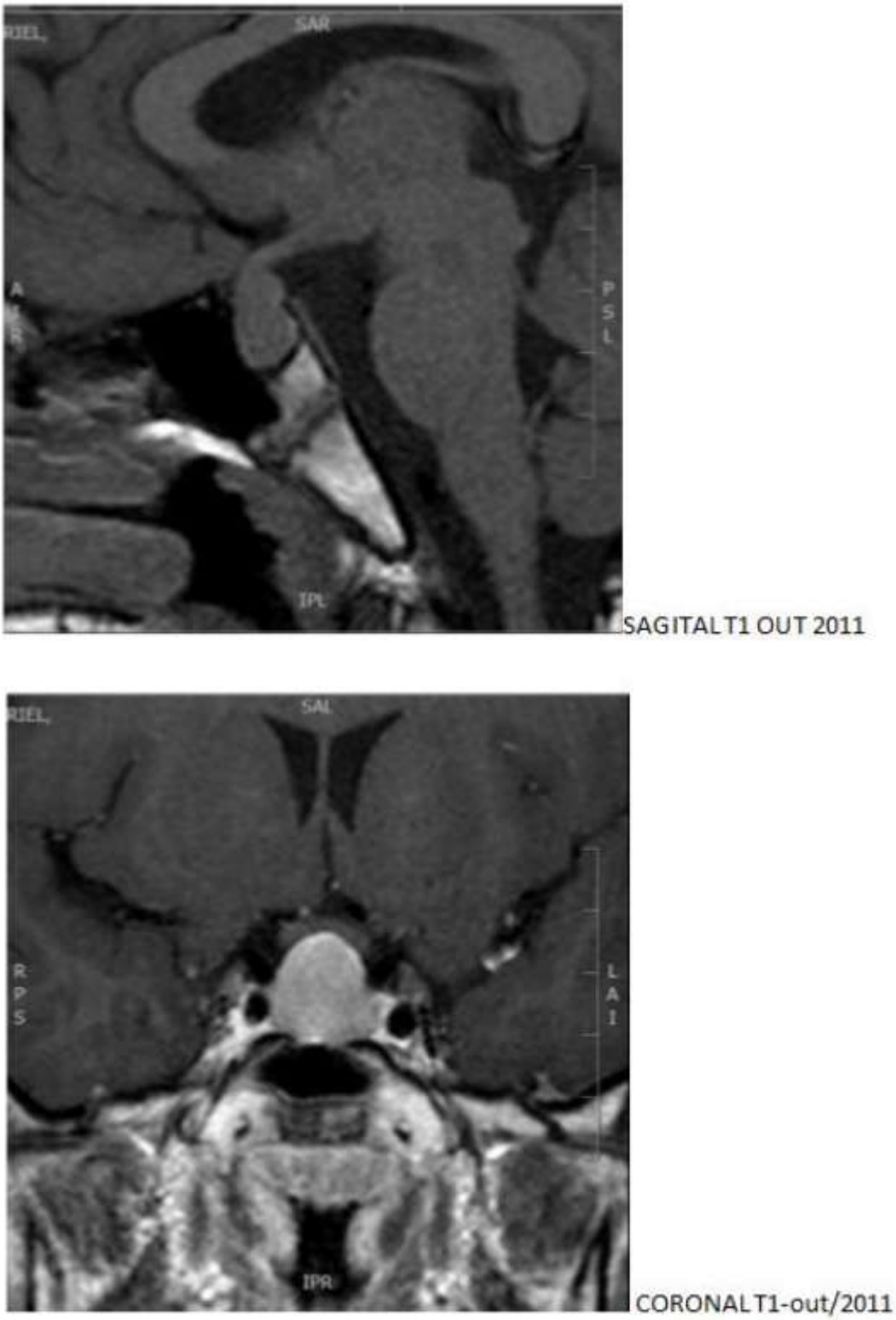

Figura 2 – Ressonância magnética de sela túrcica com imagem sugestiva de lesão expansiva hipofisária

Iniciou-se tratamento com levotiroxina 100mcg/dia. Após 3 semanas do início do tratamento, o paciente apresentava TSH: 506,3mU/L; T4L: 0,79ng/dl e PRL: 18,4ng/dl, além de melhora da cefaleia. Nas dosagens seguintes, os níveis de TSH caíram progressivamente.

Em dezembro de 2011 o paciente apresentava-se sem os sintomas referidos na primeira consulta perda de 4 kg e com os

seguintes exames: TSH: 8,2mU/L; T4L: 1,5ng/dl; T3: 137ng/dl; cortisol: 7,4µg/dL. Mantido levotiroxina 100 mcg, solicitados novos exames laboratoriais em março de 2012 que evidenciaram normalização dos valores: TSH: 2,42mU/L e T4L: 1,46ng/dl. Além de nova RM sela túrcica (janeiro/2012) evidenciando normalização da hiperplasia hipofisária (Figura 3).

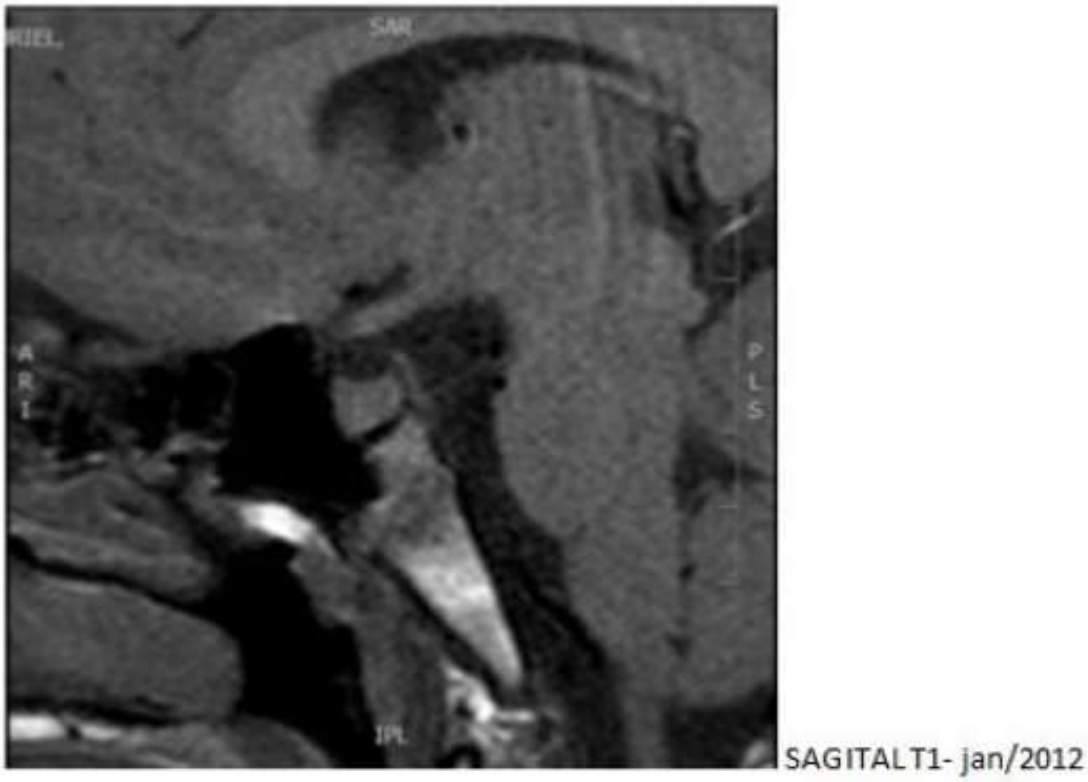

Figura 3 – Nova ressonância magnética de sela túrcica após tratamento adequado de hipotireoidismo com desaparecimento da lesão

DISCUSSÃO

A associação entre hipotireoidismo primário e aumento da glândula pituitária foi descrito pela primeira vez em 1851 por Niepce durante a autópsia em pacientes com hipotireoidismo. Em 1985, Scheithauer et al., realizaram exames histopatológico e imunocitológicos de glândulas pituitárias na autópsia de 64 pacientes com hipotireoidismo primário de longa data, e observaram aumento pituitário em 91% dos casos, hiperplasia pituitária em 12% dos casos e adenoma pituitário em 18,7% dos casos. De acordo com o trabalho publicado, a frequência de hiperplasia hipofisária em pacientes com hipotireoidismo primário varia de 25 a 81%[11-13].

Outros estudos observacionais também mostraram uma correlação entre o nível de TSH sérico e o grau de aumento da hipófise. Em um estudo observacional realizado por Khawaja et al., foi encontrada hiperplasia hipofisária em 37 dos 53 pacientes com TSH maior que 50 UI/mL, sendo que 31 dos 37 pacientes (84%) tinham níveis de TSH ≥100 UI/mL. Uma correlação entre a magnitude do aumento no tamanho da sela túrcica e o aumento no nível de soro de TSH foi demonstrado por Yamada et al[14-15].

Vários estudos e relatos de caso encontrados na literatura evidenciam casos de hiperplasia hipofisária secundário ao hipotireoidismo primário e com retorno ao tamanho normal da hipófise nos testes radiológicos após tratamento adequado do hipotireoidismo[9,10, 16-20].

Caso brasileiro relatado por Betônico et al., em paciente jovem com sintomas

neurológicos compressivos, amenorreia e galactorreia, foi confirmado hipotireoidismo laboratorialmente e hiperplasia de hipófise em exame de imagem com compressão de quiasma, cujo quadro fora resolvido após tratamento do hipotireoidismo. Caso semelhante em uma criança de 10 anos descrito com o mesmo quadro de hipotireoidismo com consequente hiperplasia de hipófise levando a sintomas neurológicos compressivos que melhoraram após reposição adequada de levotiroxina e correção do hipotireoidismo. Com isso, é sabido que tanto o hipotireoidismo primário, hipogonadismo ou insuficiência adrenal primária de longa data pode estar associado com hiperplasia hipofisária, com involução da glândula ocorrendo após a reposição do hormônio alvo apropriado, restaurando assim, o *feedback* adequado[3,16,18].

É importante realizar o diagnóstico correto e o diagnóstico diferencial entre as várias condições clínicas que cursam com aumento da hipófise para que seja realizado tratamento adequado e o paciente não seja submetido a procedimentos desnecessários que aumentam o risco de complicações e morbidade. O tratamento cirúrgico nos casos de hiperplasia de hipófise secundária a deficiências não é indicado, assim o diagnóstico de hiperplasia de hipófise permanece predominantemente clínico, hormonal e radiológico. Características clássicas na ressonância magnética de sela túrcica incluem aumento pituitário simétrico difuso, isointensidade e absorção homogênea do contraste gadolínio[9,21-22].

CONCLUSÃO

A hipófise apresenta variações em seu tamanho de acordo com idade, sexo e patologias associadas. A causa mais comum de tumor hipofisário secretor é o prolactinoma e doenças crônicas como hipogonadismo e hipotireoidismo primários também estão associadas a aumento de volume pituitário.

O hipotireoidismo primário de longa data não tratado gerando pseudotumor hipofisário é uma condição rara. A redução dos níveis séricos de T3 e T4 geram estímulo à produção de TRH e TSH e, por consequência, hiperplasia dos tireotrofos.

O aumento de TRH também pode levar a aumento da secreção de prolactina, gerando um quadro clínico de hiperprolactinemia – amenorreia e galactorreia - em paciente com massa selar, levando muitas vezes ao diagnóstico equivocado deprolactinoma.

Devido ao aumento de volume hipofisário, o paciente pode apresentar sintomas compressivos como cefaleia e déficit visual; além dos sintomas típicos de hipotireoidismo não tratado.

Neste caso, o paciente apresentava bom controle do hipotireoidismo até o momento em que a terapêutica fora trocada por medicações manipuladas de posologia e origem duvidosas. O paciente então iniciou quadro de sintomas típicos de hipotireoidismo severo associado a sintomas de massa selar com efeito compressivo. Após retorno do tratamento com doses adequadas de levotiroxina de origem confiável, houve resolução dos sintomas cerca de 3 meses após com nova ressonância magnética mostrando regressão da hiperplasia pituitária. A hiperplasia de hipófise secundária ao hipotireoidismo primário não tratado, apesar de rara, é uma condição que deve ser considerada em pacientes que apresentem sinais e sintomas de hipotireoidismo associado a massa selar. Diante de um quadro de aumento de volume hipofisário é necessário considerar todas as variantes a fim de evitar interpretação diagnóstica errada, além de abordagens cirúrgicas desnecessárias, visto que no caso da hiperplasia de tireotrofos, a mesma tende a se resolver após reposição adequada de hormônio tiroeideano.

REFERÊNCIAS

1. Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW. Pituitary hyperplasia. Pituitary. 1999; 1(3-4):169–79.

2. Sousa SM, Earls P, McCormack AI. Pituitary hyperplasia: case series and literature review of an under-recognised and heterogeneous condition. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2015; 2015:150017.

3. Melmed S. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. J Clin Invest. 2003; 112(11):1603-18.

4. Samann NA, Stepanas AV, Danziger J, Trujillo J. Reactive pituitary abnormalities in patients with Klinefelter's and Turner's syndromes. Arch Intern Med. 1979; 139(2):198–201.

5. Winters SJ, Vitaz T, Nowacki MR, Craddock DC, Silverman C. Addison's disease and pituitary enlargement. Am J Med Sci. 2015; 349 (6):526–29.

6. Shu Z. Discussion about hypothyroidism**.** Foreign Med (Endocrinol). 1983; 3(1):15.

7. Christopoulos C. Primary hypothyroidism presenting as amenorrhoea and galactorrhoea with hyperprolactinaemia and pituitary enlargement. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 293(6547):624–25.

8. Shifen GU, Ronghua HE. Pituitary feedback tumor (18 cases analysis). Henan Med Info. 1997; 5(4):3–4.

9. Han L, Wang J, Shu K, Lei T. Pituitary tumorous hyperplasia due to primary hypothyroidism. Acta Neurochir. 2012; 154(8):1489–92.

10. Shukla P, Bulsara KR, Luthra P. Pituitary hyperplasia in severe primary hypothyroidism: a case report and review of the literature. Case Rep Endocrinol. 2019; 2019:2012546.

11. Niepce B. Traite´ du goitre et du crètinisme, dans le bassin de l'Isère. Paris: Hachette; 1851.

12. Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV, Ryan N. Pituitary gland in hypothyroidism. Histologic and immunocytologic study. Arch Pathol Lab Med. 1985; 109(6):499–504.

13. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev. 1996; 17(6):610–38.

14. Khawaja NM, Ther BM, Barham ME, Naser AA, Hadidy AM, Ahmad AT, et al. Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism. Endocr Pract. 2006; 12(1):29–34.

15. Yamada T, Tsukui T, Ikejiri K, Yukimura Y, Kotani M. Volume of sella turcica in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism and hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metabol. 1976; 42(5):817–22.

16. Shivaprasad KS, Siddardha K. Pituitary hyperplasia from primary hypothyroidism. N Engl J Med. 2019; 380:e9.

17. Du J, Ji H, Jin J, Gao S, Yan X, Hu S. Pituitary adenoma secondary to primary hypothyroidism: two case. Medicine. 2020; 99(8):e19222.

18. Betônico CR, Rodrigues R, Mendonça SC, Jorge PT. Hipotireoidismo primário simulando volumoso macroadenoma hipofisário. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004; 48(3):423-26.

19. Neves CP, Massolt ET, Peeters RP, Neggers SJ, Herder WW. Pituitary hyperplasia: an uncommon presentation of a common disease. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2015; 2015:150056.

20. Heyburn PJ, Gibby OM, Hourihan M, Hall R, Scanlon MF. Primary hypothyroidism presenting as amenorrhoea and galactorrhoea with hyperprolactinaemia and pituitary enlargement. Br Med J. 1986; 292(6536):1660-61.

21. Chanson P, Daujat F, Young J, Bellucci A, Kujas M, Doyon D, Schaison G. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(7):3009-15.

22. Erem C. A case of pituitary hyperplasia secondary to primary hypothyroidism presenting with irregular menses, galactorrhea, and hyperprolactinemia. Endocrinologist. 2010; 20(4):168–70.

Miopatia inflamatória associada ao uso de estatina

Inflammatory myopathy associated with the use of statin

David Doreto Souza[1]

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A clínica da miotoxicidade por estatina varia entre elevação assintomática de creatinofosfoquinase (CPK), fraqueza e dor muscular até um quadro de rabdomiólise. Mais recentemente, foi descrita a miopatia necrotizante imunomediada, foi associada ao uso de estatinas, e se caracteriza por fraqueza proximal intensa e aumento dos níveis de CPK acima de 20 vezes além do limite superior da normalidade. Os sintomas costumam persistir ou começar mesmo após suspensão da droga. A detecção do anticorpo anti 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase confirma o diagnóstico. A biópsia muscular é essencial ao diagnóstico pois mostra o padrão típico de necrose das fibras musculares esparsas com infiltrado celular principalmente de macrófagos, aumento da expressão do MHC da classe I e ausência de atrofia peri-fascicular. O tratamento inclui, além da suspensão da droga, terapia imunossupressora. **Objetivos:** Relatar o caso de uma paciente que em uso de estatina apresentou uma miopatia inflamatória grave. **Relato de Caso**: Paciente do sexo feminino, 73 anos, hipertensa e diabética, encaminhada ao Ambulatório de Neurologia devido a valor de CPK de 8.323 u/l visto em exames laboratoriais 3 anos antes do início do quadro. A paciente fazia uso de atorvastatina 20 mg/dia como prevenção de eventos cardiovasculares há 5 anos. O uso da estatina foi suspenso e optou-se por ezetimiba. A paciente permaneceu assintomática por 3 anos até que evoluiu com novo aumento de CPK, de 10.956 u/l, chegando a valores superiores a 19.000 u/l e, desta vez, associado à fraqueza proximal nos quatro membros. Ao exame, apresentava apenas comprometimento motor. A eletroneuromiografia mostrava padrão miopático com sinais de instabilidade da membrana muscular. Na ressonância magnética de coxas, foi visualizado hipersinal em T2 nos ventres musculares dos adutores e do compartimento posterior, além de edema em tela subcutânea na porção medial. Foi realizada biópsia muscular que mostrou um padrão de miopatia necrotizante imunomediada. O rastreio neoplásico foi negativo. Iniciado tratamento com imunoglobulina humana. Ao longo dos meses subsequentes, apresentou melhora significativa da força e, após 3 ciclos de Imunoglobulina, apresentava força grau V globalmente e marcha sem necessidade de apoio, com redução brusca dos níveis de CPK. **Conclusão:** As estatinas são ferramentas terapêuticas importantes para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, porém os efeitos adversos destas drogas devem ser considerados, dentre eles os efeitos sobre o tecido muscular esquelético.

Descritores: Miopatia inflamatória; miosite; estatinas; creatinofosfoquinase (CPK).

ABSTRACT

Introduction: The clinic of statin myotoxicity ranges from asymptomatic elevation of creatine phosphokinase (CPK), muscle weakness and pain to rhabdomyolysis. More recently, described as autoimmune necrotizing myopathy, has been associated with the use of statins, and is characterized by severe proximal weakness and an increase in CPK levels above 20 times the upper limit of normal. Symptoms can persist or begin even after drug withdrawal. Detection of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme reductase (HMGCR) antibody confirms the diagnosis. Muscle biopsy is essential for diagnosis as it shows the typical pattern of sparse muscle fibers necrosis with cellular infiltrate mainly of macrophages (CD68 positive), increased expression of MHC class I and absence of peri-fascicular atrophy. The therapeutic includes, in addition to the drug suspension, immunosup ressive therapy. **Objectives:** To report the case of a patient who was using a statin and presented severe inflammatory myopathy, even after years of medication with drawal, and with a good response to therapy with Human Immunoglobulin. **Methods:** It is a descriptive and analytical case study, retrospective, through consultation of medical records. **Case report:** Female patient, 73 years old, hypertensive and diabetic, referred to the Neurology Outpatient Clinic due to a CPK value of 8,323 seen in laboratory tests 3 years before the onset of the condition. The patient had been using Atorvastatin 20 mg/day to prevent cardiovascular events for 5 years. Statin was suspended and Ezetimiba was chosen. The patient remained asymptomatic for 3 years until she evolved with a new CPK increase of 10,956, reaching values above 19,000 and, this time, associated with proximal weakness in the four limbs. Upon examination, he presented only motor impairment. Electroneuromyography showed a myopathic pattern with signs of muscle membrane instability. On thigh magnetic resonance imaging, T2 hypersignal was seen in the muscular bellies of the adductors and the posterior compartment, in addition to edema in the subcutaneous mesh in the medial portion. Muscle biopsy showed a pattern of Immunomediated necrotizing myopathy. Neoplastic screening was negative. Treatment with intravenous human immunoglobulin 0.4 g / kg / day for 5 days monthly was started. Over the following months, he showed a significant improvement in strength and, after 3 cycles of immunoglobulin, he had grade V strength globally and walked without the need for support, with a sharp reduction in CPK levels. **Conclusion:** Statins are important therapeutic tools for the prevention and treatment of cardiovascular diseases, but the adverse effects of these drugs must be considered, among them the effects on skeletal muscle tissue.

Keywords: Inflammatory myopathy; myositis; statins; creatinophosphokinase (CPK).

Correspondência:

David Doreto Souza
E-mail: daviddoreto@gmail.com

Data de submissão: 11/05/2021
Data de aceite: 02/02/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 10º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

As estatinas costituem uma classe de medicações utilizada desde os anos 80 na prevenção de doenças vasculares. Devido ao grande uso na prática clínica, podem apresentar eventos adversos comuns, sendo a maioria efeitos musculares[1].

A *National Lipid Association* define intolerância a estatina como "a incapacidade de tolerar pelo menos duas estatinas, sendo que uma estatina de alta potência na dose diária inicial mais baixa, ou outra estatina de moderada ou baixa potência em qualquer dose. Entretanto ambas gerando sintomas desagradáveis tais como fadiga, cãimbra e intolerância a exercícios, ou alterações laboratoriais relacionadas temporalmente com início do tratamento e reversíveis com a suspensão da mesma"[2].

A miopatia necrosante imunomediada (M.N.I) é uma forma de miopatia inflamatória caracterizada como miopatia necrosante com infiltrado inflamatório mínimo ou ausente à biópsia de músculo. A forma associada ao uso da estatina persiste mesmo após a suspensão do medicamento, e hoje em dia são classificadas pela presença do anticorpo encontrado, sendo estes; anti 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A redutase (HMGCR) ou a partícula reconhecedora de sinal (anti-SRP)[3].

Essas doenças são raras e afetam as mulheres duas vezes mais que os homens, com uma incidência combinada estimada de 4 casos por 100.000 pessoas-ano e prevalência de 15 a 32 casos por 100.000[3].

Os sintomas musculares mais comuns são fraqueza predominantemente proximal e simétrica em membros superiores e inferiores com progressão por semanas a meses associado a aumento dos níveis séricos de creatinofosfoquinase (CPK), em geral, maiores que 20 vezes o valor da normalidade. Geralmente os sintomas se iniciam no primeiro ano do tratamento, com tempo médio de início após 3 meses da introdução medicamentosa[3,4].

O diagnóstico é baseado no quadro clinico envolvendo o tempo de exposição a medicação, junto com aumento da enzima muscular CPK, associado a exames complementares como a eletroneuromiografia (E.N.M.G) que demonstra padrão miopatico, a ressonância nuclear magnética (R.N.M), com edema muscular generalizado e comprometimento do compartimento posterior. A biópsia muscular evidencia a necrose muscular com infiltrado celular mínimo de macrófagos e a detecção do anticorpo HMGCR que confirma o diagnóstico[5].

Os diagnósticos diferenciais são feitos principalmente com a polimiosite (PM), dermatomiosite (DM), miosite por corpúsculo de inclusão (IBM), além de miosite necrotizante paraneoplásica[5].

O tratamento da miopatia necrotizante imunomediada induzida por estatina, é feito com a suspensão da droga associado à terapia imunossupressora com corticosteróides, ou imunoglobulina humana (IVIg)[3-6].

OBJETIVO

Relatar o caso de uma paciente de 73 anos, que desenvolveu uma miopatia inflamatória grave induzida por estatina, mesmo após anos de suspensão da medicação, e responsiva à terapia com imunoglobulina humana no ambulatório de Doenças Neuromusculares do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual, "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 73 anos, parda, encaminhada ao Ambulatório de Doenças Neuromusculares devido a valor de CPK de 8.323 visto em exames laboratoriais 3 anos antes do início do quadro. A paciente refere que em dezembro de 2015 iniciou uso de atorvastatina 20 mg/dia para prevenção de eventos cardiovasculares devido ao diagnóstico de dislipidemia. Em exames de controle de 2016 foi detectado aumento de CPK, (2.679 u/l) e foi optado por suspensão de estatina e introdução de ezetimiba. Recebeu o diagnóstico de miopatia

relacionada a estatina. Após a suspensão, paciente apresentou melhora dos níveis de CPK, que apesar de elevados, não causavam sintomas a paciente.

Em maio de 2018, mesmo após a suspensão da estatina e em uso de ezetimiba, a paciente iniciou quadro de fraqueza simétrica em membros superiores e inferiores com dificuldade para levantar os braços, dificuldade para subir escadas, fadiga para os mínimos esforços além de dificuldade de marcha com necessidade de uso de apoio para deambulação. Nesta época, exames laboratoriais demonstravam CPK superior a 19.000. A paciente negava flutuações ao longo do dia, ptose palpebral, disfagia, aparecimento de rashcutâneo, perda de peso ou outros sintomas sensitivos. Devido ao quadro foi encaminhada para internação e nova investigação.

Como antecedente pessoal a paciente apresentava obesidade moderada, hipertensão e diabetes mellitus, fazendo uso de nifedipino, atenolol, hidralazina, clortalidona, glifage, puran T4 e AAS. A história Familiar não apresentava doenças clínicas relevantes.

À admissão no Serviço de Neurologia do Iamspe a paciente apresentava força grau III proximal em membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII) e grau IV distal em membros superiores. Não foi observada atrofia em membros superiores e inferiores. Os reflexos eram hipoativos globalmente e a marcha miopática, realizada com auxílio de apoio. Não apresentava alterações de sensibilidade superficial e profunda, assim como não apresentava alterações nas provas cerebelares ou nervos cranianos. Não foram observadas manchas no corpo da paciente.

Exames laboratoriais iniciais demonstravam CPK: 19.494, TGO: 66, TGP: 54, Creatinina: 1,6, Ureia: 49, Urina 1: sem alterações, hemograma: normal.

Exames complementares

Rastreio sorológico para Doenças Infectocontagiosas (Sífilis, HIV, HTLV, Hepatites B e C: não reagentes. Rastreio sorológico para Doenças Reumatológicas: todos os resultados não reagentes. Rastreio para-neoplásico (outubro de 2018): TC de tórax, abdome e pelve negativos. Marcadores tumorais (outubro 2018): CEA, CA 125, CA 19,9 alfa-fetoproteína, CA 15,3 todos negativos. Eletroneuromiografia dos quatros membros (E.N.M.G) (outubro 2018): Padrão miopático com sinais de desnervação muscular aguda difusamente de predomínio proximal. R.N.M de coxa (outubro de 2018): Hipersinal em T2 nos ventres musculares dos adutores e compartimento posterior, associado a edema na tela subcutânea da porção medial das coxas. Biópsia muscular (novembro de 2018): Necrose das fibras musculares esparsas com infiltrado celular principalmente de macrófagos e ausência de atrofia peri-fascicular. Anticorpo Anti-HMG CoA redutase e Anti SRP: não realizados.

Durante a internação em outubro de 2018, baseado na histórica clínica de aumento progressivo de enzimas musculares e exames complementares foi levantada a hipótese de miopatia necrotizante imunomediada induzida por estatina. Foi iniciado tratamento com metilprednisolona 1 g EV por 5 dias. Paciente apresentou queda importante dos níveis de CPK para 4.227 u/l, e melhora completa da força muscular, sem necessidade de apoio para deambulação. Recebeu alta com orientação de retorno em dezembro de 2018 no ambulatório de doenças neuromusculares, com nova dosagem sérica de CPK.

Em 04 dezembro de 2018, a paciente retornou ao ambulatório com nova queixa de fraqueza proximal em membro superiores e inferiores, e se evidenciou grau III bilateralmente e novo aumento de CPK (13.222 u/l). Devido ao novo aumento, associado à fraqueza em exame físico neurológico, optou-se por nova internação para realização de imunoglobulina humana (IVIg) na dose de 0,4g/kg/dia por 5 dias.

A paciente apresentou nova internação em 11 de dezembro de 2018, para realização de primeiro ciclo de IVIg e após 5 dias de IVIg, apresentou nova queda de CPK para 1.879 u/l e recuperação completa de força muscular.

Recebeu alta, com programação de novo ciclo de IVIg em 1 mês e acompanhamento ambulatorial.

Após primeiro ciclo de IVIg, paciente não apresentou nova piora clínica, apesar de manter níveis de CPK, discretamente elevados. Mantém acompanhamento regular no ambulatório de doenças neuromusculares com ciclos mensais de IVIg por 5 dias e monitoramento de níveis de CPK. Em setembro de 2019, foi introduzido prednisona 10 mg como auxílio à terapia de IVIg. No momento, a paciente encontra-se em 9 novo ciclo de IVIg, com níveis de CPK de 678 u/l e assintomática.

DISCUSSÃO E REVISÃO

A miopatia necrosante imunomediada (M.N.I) é reconhecida como parte do grupo das miopatias inflamatórias idiopáticas, que incluem a polimiosite, a dermatomiosite, a miosite de corpúsculos de inclusão. Essa afecção incomum é frequentemente confundida com polimiosite pelos sintomas de fraqueza dos músculos proximais e altos níveis de creatinofosfoquinase (CPK). Pode ocorrer em vários contextos, incluindo vírus, doenças do tecido conjuntivo, associada ao uso de certos medicamentos, como as estatinas e na forma de síndromes paraneoplásicas[3-4].

Essas doenças são raras e afetam geralmente pacientes maiores que 55 anos, negros. As mulheres são afetadas duas vezes mais que os homens, com uma incidência combinada estimada de 4 casos por 100.000 pessoas-ano e prevalência de 15 a 32 casos por 100.000[3].

Fatores de risco externo para o favorecimento de M.N.I são hepatopatias, doenças renais crônicas, hipotireoidismo, e deficiência de vitamina D, assim como o uso de medicamentos sobrepostos à estatina tais como amiodarona, antibióticos da classe dos macrolídeos e alguns imunossupressores tais como ciclosporina e corticóides[3].

A M.N.I caracteriza-se por fraqueza proximal simétrica principalmente de membros superiores e inferiores, com dificuldade de levantar os braços acima do ombro ou subir escadas, associado a cãimbras, principalmente noturna e mialgia difusa. Todas as características tem caráter progressivo e com nenhum ou comprometimento sensitivo mínimo[3-4].

A fisiopatologia da M.N.I induzida por estatina não é totalmente compreendida. Acredita-se que a expressão da anti 3-hidroxi-3metilglutaril-coenzima A redutase (HMGCR), alvo molecular das estatinas, seja baixo nas células normais, mas torna-se aumentada em pacientes com predisposição genética quando exposta a estatina[5]. Essa predisposição seria baseada em um forte fator de risco imunogenético para o desenvolvimento da autoimunidade anti-HMG-CoA redutase, que seria o alelo DRB1*11:01 Classe II HLA, encontrado em apenas 10% da população geral, mas associado em até 70% nos pacientes que desenvolvem a miopatia. Desse modo, acredita-se que à exposição a estatina, leva ao processamento aberrante da proteína na fibramuscular que expressa o receptor HMGCR, e causa assim dano direto e sintomas neuromusculares[5].

Na histopatologia a necrose proeminente das fibras musculares é a marca registrada em paciente com N.M.I induzida por estatina. Pacientes positivos para anti-HMG-CoA redutase revelam que os macrófagos são as células predominantes no tecido muscular inflamatório. Algumas células dendríticas CD4 +, CD8 + e plasmócitos também podem estar presente nas regiões perivasculares e endomisial. No entanto, atrofia perifascicular e presença de células B, comuns na dermatomiosite, polimiosite não são observados nesses pacientes. Além disso, biópsias musculares de pacientes com N.M.I induzida por estatinas revelam aumento na regulação do complexo de histocompatibilidade classe I (MHC-I) na superfície de fibras musculares não necróticas[4,6].

Quando associado à partícula reconhecedora de sinal (SRP), a M.N.I tende a acometer pacientes mais jovens, com gravidade

clínica maior e pouco responsivos à terapia imunossupressora. A explicação para tal fato ainda não é totalmente conhecida, mas sabe-se que mesmo sem a exposição a estatina, pacientes desenvolvem anticorpos contra a SRP, levando ao ataque da fibra muscular e desenvolvimento de sintomas neuromusculares[4,6].

O diagnóstico é baseado no conjunto de achados clínicos, em associação à exposição temporal ao uso da estatina, elevação de CPK, e as alterações em exames complementares como eletroneuromiografia (E.N.M.G), ressonância nuclear magnética (R.N.M), biópsia muscular e a dosagem de auto anticorpos[4,6]. Quando a dosagem de auto anticorpos não é possível de ser realizada o diagnóstico torna-se presumível, pela exposição temporal ao uso da estatina, elevação de CPK e exames complementares, de RNM e E.N.M.G, associados ao padrão da biópsia muscular, que demonstra-se típico de necrose de fibras musculares esparsas com infiltrado celular predominantemente de macrófagos CD68 positivos. Deve-se atentar também para o aumento da expressão do MHC classe I e ausência de atrofia peri-fascicular. Esta ausência de células B, diferencia a N.M.I de outras miopatias inflamatórias[8]. Recomenda-se ainda a exclusão de mais causas secundárias, com sorologias para hepatite B, hepatite C e HIV, além de rastreio oncológico básico com tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve[3-4].

Na E.N.M.G observa-se um processo miopático caracterizado por potenciais de ação da unidade motora polifásicos de curta duração e baixa amplitude, com aumento da atividade espontânea com fibrilações e ondas positivas[8].

A RNM muscular de coxa pode ajudar, ao mostrar a distribuição e gravidade da doença ativa, além do dano muscular crônico. Observa-se a presença de edema muscular generalizado, pouca atrofia muscular e edema fascial mínimo. Quando comparado a outras miopatias inflamatórias o compartimento anterior muscular geralmente é poupado[9].

A biópsia muscular demonstra o padrão típico de necrose das fibras musculares esparsas com infiltrado celular principalmente de macrófagos (CD68 positivos), aumento da expressão do MHC da classe I, e ausência de atrofia peri-fascicular[7-9].

No contexto das miopatias inflamatórias os diagnósticos diferenciais incluem: [3-4]

- **Dermatomiose**: Miopatia inflamatória mais frequente em mulheres, com início desde criança até a fase adulta. O padrão de acometimento muscular é proximal, com predomínio de membros inferiores, maior que dos membros superiores. Evolução gradual e progressiva. Presença de *rash* cutâneo, como as pápulas de Gottron, sinal do Xale ou sinal do heliotropo antes, durante ou após o aparecimento de sintomas musculares. Presença de disfonia e disfagia ocorre em até 1/3 dos pacientes. O acometimento extra-muscular é característico, principalmente cardíaco e pulmonar. Os níveis de CPK podem estar normais ou maiores que 20x o valor normal. Apresenta boa resposta à imunoterapia. Grande associação com malignidade em até 2 anos após o diagnóstico da doença.

- **Polimiosite**: Grande semelhança de quadro clínico, assim como de tratamento, com a dermatomiosite. As maiores diferenças são encontradas nos níveis de CPK, quase sempre extremamente elevados em mais de 50x, a não presença de rash cutâneo, e o menor risco de malignidade após o diagnóstico. Além disso, a idade de maior acometimento é predominantemente adulta.

- **Miosite por corpúsculo de inclusão**: miopatia inflamatória adquirida mais comumente após os 50 anos de idade, com acometimento de musculatura proximal e distal lentamente progressiva. Apresenta CPK normal ou discretamente elevada, e sem associação com doença cardíaca, pulmonar ou componente de malignidade. O achado típico de RMM é o comprometimento de vasto laterais e mediais poupando reto femoral (compartimento

anterior). Apresenta pouca resposta a terapia imunossupressora.

- **Miopatia necrotisante paraneoplásicas**: São miopatias secundárias a tumores com manifestações clínicas primárias ou secundárias. Os tumores mais comuns que causam as miopatias são os de trato gastrointestinal, câncer de pulmão de pequenas células e tumor de mama. A resolução da miopatia se dá com o tratamento do câncer.

Existe ainda a forma auto-limitada da miopatia induzida por estatina, onde o quadro clínico é semelhante e ocorre aumento dos níveis de enzima musculares, porém com retirada da estatina os sintomas desaparecem em até 12 semanas, com a queda progressiva dos níveis de CPK e caso fosse realizado biópsia muscular não seria evidenciado necrose da fibra muscular, mas achados de inflamação inespecíficos.

O tratamento deve ser feito com a suspensão definitiva da estatina e a terapia imunossupressora. De um modo geral, a maioria dos especialistas acreditam que em pacientes gravemente afetados pode-se realizar metilprednisona intravenosa 1g/dia por 5 dias ou imunoglobulina humana, 0,4g/kg/dia por 5 dias. Pacientes que não respondem a terapia inicial podem ser beneficiados com o uso de rituximabe[3,6].

Algumas evidências de uma série de casos, sugerem que a IVIg pode apresentar maior benefício em pacientes com miopatia anti-HMG-CoA redutase associada a estatina, como terapia inicial, assim como os pacientes Anti-SRP não se beneficiariam da IVIg e apresentariam melhor resposta ao uso de rituximab[3,7].

É importante notar que alguns pacientes tratados recuperam a força total, embora os níveis de CPK permaneçam marcadamente elevados, sugerindo que ainda exista alguma atividade da doença. Devido a isso, é aconselhável que a terapia de manutenção com IVIg permaneça ou realize a introdução de um imunossupressor via oral[3,7].

A terapia de manutenção e o tempo de tratamento são controversos na literatura, sendo o uso de ciclosporina, metotrexato, azatioprina, prednisona na dose de 1mg/kg dia aceitos, assim como ciclos de IVIg por 5 dias mensais realizados por pelo menos 6 a 12 meses, com redução gradual posteriormente. Os pacientes devem ser submetidos a monitoramento dos níveis de força e CPK, e ao se constatar aumento abrupto de CPK ou déficit de força uma nova terapia de indução deve ser feita[3,6].

CONCLUSÃO

As estatinas são ferramentas terapêuticas importantes para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, porém os efeitos adversos destas drogas devem ser considerados, dentre eles os efeitos sobre o tecido muscular esquelético. Com isso, o reconhecimento da miopatia inflamatória associado à estatina deve ser considerada, quando a suspensão do medicamento ainda mantém alteração clínica e laboratorial, pois o tratamento adequado com imunossupressores modifica o prognóstico e a qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. Am Heart J. 2014; 168(1):6–15.

2. Jacobson TA, Cheeley MK, Jones PH, Forge RL, Maki KC, López JA, et al. The Statin adverse treatment experience survey: experience of patients reporting side effect of statin therapy. J Clin Lipidol. 2019; 13(3):415-24.

3. Klein M, Mann H, Plestilova L, Zamecnik J, Betteridge Z, McHugh N, Vencovsky J. Increasing incidence of immune-mediated necrotizing myopathy: single-centre experience. Rheumatology. 2015; 54(11):2010–14.

4. Rider LG, Miller FW. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory

myopathies. JAMA. 2011; 305(2):183-90.

5.Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. Muscle Nerve. 2010; 41(2):185–90.

6. Mammen AL. Statin-Associated autoimmune myopathy. N Engl J Med. 2016; 374(7):664–69.

7. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. Muscle Nerve. 2015; 52(2):189–95.

8. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Carrino JA, Lahouti AH, Basharat P, Albayada J, et al. Thigh muscle MRI in immune-mediated necrotising myopathy: extensive oedema, early muscle damage and role of anti-SRP autoantibodies as a marker of severity. Ann Rheum Dis. 2017; 76(4):681–87.

9. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous immune globulin for statin-triggered autoimmune myopathy. New Engl J Med. 2015; 373(17):1680–82.

Linfoma primário do sistema nervoso central em paciente jovem imunocompetente

Primary central nervous system lymphoma in an immunocompetent young patient

Elker Zorzo Preuss[1], Lívia Stela de Sousa Monteiro[1], Gladstone Mattar[1]
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

O Linfoma primário do sistema nervoso Central (LPSNC) é uma formação de células malignas que se reproduzem no tecido linfático extralinfonodal que, ao diagnóstico, encontra-se restrito ao parênquima cerebral, leptomeninges, olhos ou medula espinhal. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de LPSNC são as imunodeficiências, como por exemplo, portadores do vírus HIV sem o uso da medicação - imunocomprometidos. Outra parcela acomete pacientes de 50 a 70 anos, com predomínio acima de 60 anos, raramente ocorrendo em pacientes jovens. Neste relato, apresenta-se um caso de LPSNC deste hospital em um paciente jovem imunocompetente. O diagnóstico por imagem realizou-se por tomografia computorizada (TC) e ressonância magnética (RNM), e chegou-se ao diagnóstico definitivo por biopsia cerebral estereotáxica.

Palavras-chave: Linfoma primário do sistema nervoso central, jovem, imunocompetente.

ABSTRACT

The Primary Central Nervous System Lymphoma (LPSNC) is a formation of malignant cells that reproduce in the extralymph node lymphatic tissue that, upon diagnosis, is restricted to the brain parenchyma, leptomeninges, eyes or spinal cord. The main risk factors for the development of LPSNC are immunodeficiencies, such as, for example, carriers of the HIV virus without the use of medication - immunocompromised. Another portion affects patients aged 50 to 70 years, with a predominance over 60 years, rarely occurring in young patients. In this report, we show a case of LPSNC from this hospital in an immunocompetent young patient. Imaging diagnosis was performed by Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI), and the definitive diagnosis was reached by stereotaxic brain biopsy.

Key words: Primary central nervous system lymphoma, young, immunocompetent.

Correspondência:

Elker Zorzo Preuss
E-mail: elkerzpreuss@gmail.com
Data de submissão: 03/02/2021
Data de aceite: 09/06/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 10º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) é uma formação de células malignas que se reproduzem no tecido linfático extralinfonodal, considerado uma variante incomum de um linfoma não-hodgkin (LNH) que, ao diagnóstico, encontra-se restrito ao parênquima cerebral, leptomeninges, olhos ou medula espinhal. O linfoma não-Hodkgin de células B é o tipo histológico mais frequente, quando comparado ao linfoma primário de célula tipo T do SNC [1-3].

As imunodeficiências (congênitas ou adquiridas) são os principais fatores de risco. Os portadores do vírus HIV imunocomprometidos, por exemplo, têm 3.600 vezes mais risco para o desenvolvimento de LPSNC. Os casos de LPSNC não relacionados à SIDA acometem pacientes de 50 a 70 anos, com predomínio acima de 60 anos, raramente ocorrendo em pacientes jovens [1,4,5].

As manifestações clínicas dependem da localização do tumor. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas, difusas nas leptomeninges, periventriculares, vítreas ou em medula espinhal intradural. O quadro clínico pode apresentar cefaléia, confusão mental e fraqueza. Paresia, afasia e déficit sensorial algumas vezes estão presentes. Há predomínio dos sintomas neurológicos em relação aos sintomas B, caracterizados por febre, emagrecimento ou sudorese [1,6].

RELATO DE CASO

Trata-se de paciente B. Z. B, feminino, 17 anos, sem comorbidades, em uso de anticoncepcional oral. Procurou a emergência deste hospital com queixa de parestesia de pé esquerdo há 25 dias, que posteriormente evoluiu para a mão esquerda. Surgimento de fraqueza e dificuldade de segurar objetos com a mão esquerda há 15 dias. Escala Karnofsky (KPS) durante a consulta: 80%.

A tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste da admissão (Figura 1) mostrou formações nodulares hiperdensas na substância branca peri ventricular frontoparietal direita (demonstradas com as setas) e outra menor peri ventricular esquerda, associado a extenso edema da substância branca frontotemporoparietal direita, com pequeno efeito expansivo sobre as estruturas adjacentes.

Figura1 - Tomografia computadorizada sem contraste, inicial

No mesmo dia foi solicitada uma ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio que demonstrou formações nodulares expansivas, caracterizadas por isossinal nas sequências ponderadas em T1, e baixo sinal nas sequências T2 e Flair (Figura 2). Houve intensa impregnação após a injeção endovenosa do agente paramagnético (Figura 3), com imagens localizadas na substância branca peri ventricular frontal, parietal, occipital e temporal à direita, assim como no tronco do corpo caloso à esquerda e fórnix bilateral. Ambos os exames sugeriam inicialmente a possibilidade de lesão linfoproliferativa.

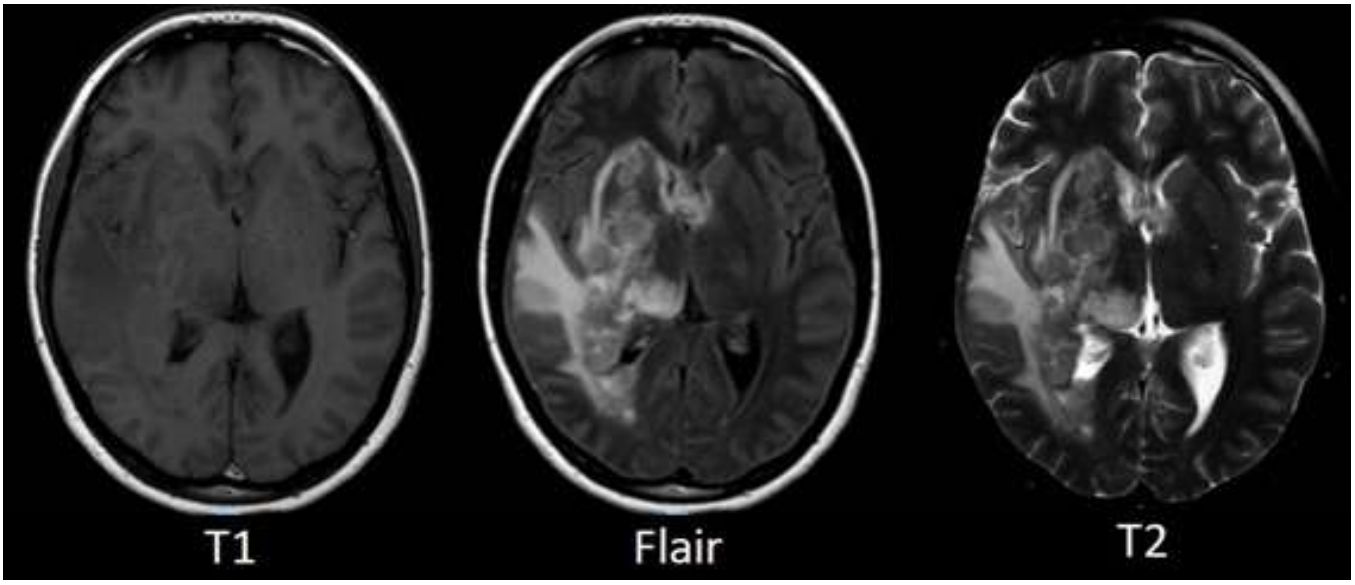

Figura 2 - Ressonância nuclear magnética.

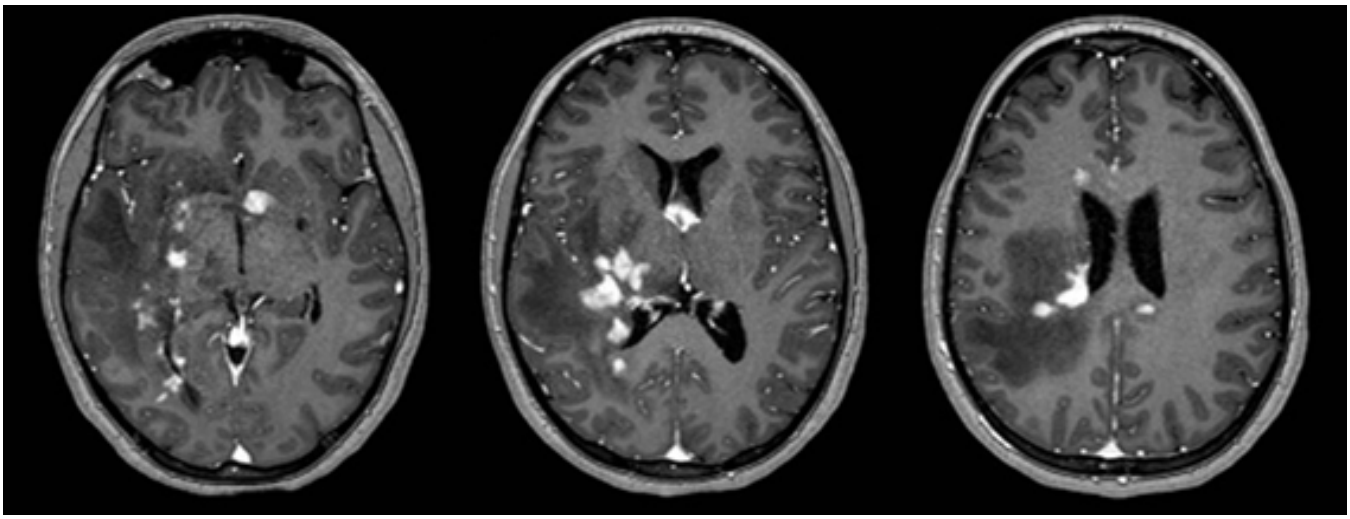

Figura 3 - Ressonância nuclear magnética com injeção de contraste paramagnético.

O diagnóstico definitivo veio por biópsia cerebral estereotáxica: linfoma não-Hodgkin, com imunohistoquímica compatível com Linfoma B linfocítico pequeno, extranodal, de baixo grau.

DISCUSSÃO

Mesmo com a necessidade de punção liquórica ou biópsia estereotáxica para o diagnóstico definitivo, os exames de imagens foram de fundamental importância para elucidar o caso. Na tomografia computadorizada (TC) as lesões apresentam-se principalmente hiperdensas e localizam-se, em grande parte, em regiões periventriculares. Na ressonância nuclear magnética (RNM) as lesões são observadas, na grande maioria, com isossinal em T1 e hipossinal (ou isossinal) em T2 e mostram realce intenso e homogêneo após administração intravenosa do contraste paramagnético [2,3].

A quimioterapia é o principal componente do tratamento. A intervenção cirúrgica agressiva não é recomendada, pois pode levar a um atraso na quimioterapia e a déficits neurológicos irreversíveis. Os aspectos próprios do paciente e do tumor são determinantes para o prognóstico da sobrevivência[1,7-8].

CONCLUSÃO

O linfoma primário é extremamente raro em jovens imunocomprometidos. Atualmente, mesmo com o aumento do tratamento em pacientes HIV positivos, observou-se um aumento do número de casos de linfoma primário do SNC. Isso se deve, também, ao aumento terapias de imunossupressão, como, por exemplo, em transplantados. A necessidade de se conhecer as características das lesões em exames de imagens é decisivo para diminuir o atraso no diagnóstico e o início precoce do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Bellesso M, Bizzetto R, Pereira J, Beitler B, Pracchia LF, Chamone DAS. Primary central nervous system lymphoma. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(1):54-60.

2. Osborn AG. Linfoma primário do SNC. In: Osborn AG. Diagnóstico por imagem: cérebro. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p.150-

3. Reis F, Schwingel R, Nascimento FB. Central nervous system lymphoma: iconographic essay. Radiol Bras. 2013;46(2):110-6

4. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. Ann Intern Med. 1993; 119(11):1093-104.

5. Cote TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. J Natl Cancer Inst. 1996; 88(10):675-9.

6. Batchelor T, Loeffer JS. Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2006; 24(8):1281-8.

7. Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg. 1988; 68(6):835-53.

8. Henry JM, Heffner Jr RR, Dillard SH, Earle KM, Davis RL. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. Cancer. 1974; 34(4):1293-302.

ORIENTAÇÃO AOS AUTORES

A Revista Científica do IAMSPE é uma publicação oficial do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual - Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil, **ISSN 2316-817 X**.

Com periodicidade quadrimestral, é aberta à publicação de artigos científicos referentes à saúde, qualquer que seja sua origem, desde que atenda as orientações descritas abaixo.

Todos os artigos, após aprovação dos editores, serão encaminhados para análise e avaliação dos revisores. Os comentários serão devolvidos aos autores para que possam utilizar as opiniões ali emitidas, se assim julgar necessário.

Após as correções sugeridas, o trabalho definitivo deverá ser reencaminhado a revista. Tendo o(s) revisor (es) e editores aprovado, será informado ao autor o número da revista em que será publicado.

A editoria se outorga o direito de fazer pequenas correções de idioma ou de digitação, sem qualquer mudança de sentido do escrito.

SEÇÕES

A Revista Científica do IAMSPE tem as seguintes Seções: Editorial, Opinião do Especialista, Artigo Original, Revisão da Literatura, Relato de Caso, Relato de Caso + Revisão da Literatura, Aprendendo com a Imagem

1. EDITORIAL

Página de comunicação dos editores com os leitores.

Até 1 (uma) lauda

2. OPINIÃO DO ESPECIALISTA

Texto que aborde um tema de interesse relacionado ao exercício profissional do público alvo da Revista, escrito por um autor escolhido pela Editoria.

Até (2) duas laudas

3. ARTIGO ORIGINAL

Apresentação de pesquisas originais, não publicados anteriormente e devem conter os seguintes itens:

- Título (português e inglês);
- Resumo estruturado (português e inglês);
- Palavras-chaves (português e inglês) baseadas no DeCS da Bireme;
- Introdução;
- Objetivos;
- Metodologia;
- Resultados;
- Discussão;
- Conclusões;
- Referências (Metodologia Vancouver);
- Até 3000 palavras e 30 referências.

4. REVISÃO DA LITERATURA

Representa a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de um tema. O melhor é usar a tecnologia das revisões sistemáticas e, se possível terminar por uma metanálise.

O título, resumo, palavras-chaves e referências bibliográficas deverão ter o mesmo formato descrito anteriormente.

Até c.3000 palavras e 50 referências.

5. RELATO DE CASO

Apresentação de casos com interesse especial para o profissional com os devidos comentários fundamentados na literatura especializada.

Até 2 (duas) laudas.

O título, resumo, palavras-chaves e referências bibliográficas deverão ter o mesmo formato descrito anteriormente.

Até c.1000 palavras e 10 referências.

6. RELATO DE CASO + REVISÃO DA LITERATURA

Apresentação de casos com interesse especial para o profissional. Devem vir acompanhados de análise da literatura especializada mais recente.

O título, resumo, palavras-chaves e referências bibliográficas deverão ter o mesmo formato descrito anteriormente.

Até c.3000 palavras e 30 referências.

EXIGÊNCIAS TÉCNICAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos ou Animais da Instituição onde o trabalho foi realizado, indicando o número do CAAE; (http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf)
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), quando referente à artigos de pesquisa envolvendo seres humanos;
- Termo de Consentimento e de Exclusividade para publicação na Revista Científica do IAMSPE;
- Texto, a não ser naqueles itens especificamente citados acima, redigido em português. Eventualmente, e de acordo com a Chefia Editorial, poderão ser publicados textos em inglês ou espanhol;
- Artigo em formato Word (arquivo.doc), texto digitado em espaço duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12, margem 2,5 cm de cada lado, destacando cada seção do artigo.
- **TABELAS (MÁXIMO 4):** Devem ter título e cabeçalho para suas colunas. A numeração das tabelas deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto. No rodapé da tabela, deve constar legenda para abreviações e testes estatíticos utilizados.
- **FIGURAS (IMAGENS, GRÁFICOS, FOTOGRAFIAS E ILUSTRAÇÕES):** Máximo 2, devem ser citadas no texto e a numeração deve ser sequencial, em algaritimos arábicos. Se as figuras já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando na legenda da ilustração, a fonte original de publicação.
- **REFERÊNCIAS:** Metodologia Vancouver: Devem ser numeradas consecutivamente, e precisam também constar no texto na mesma ordem em que foram citadas ali identificadas com números arábicos. Para todas as referências, citar o máximo de três autores. Acima de seis, citar os três primeiros, seguidos da expressão et al.,. Exemplos do estilo Vancouver estão disponíveis no site da *National Library of Medicine (NLM) em Citing Medicine*: **https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/**.