



Revista Científica do Iamspe

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



Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa (Cedep)

Diretora: Maria Angela de Souza

Editor responsável: Umberto Gazi Lippi

Editores associados: Osiris de Oliveira Camponês do Brasil

Eric Pinheiro de Andrade

Editora técnica: Cleuza de Mello Rangel

CORPO EDITORIAL

An Wan Ching (Cirurgia Plástica e Queimados)	José Garoni Gonçalves Lopes Filho (Oftalmologia)
Ana Rosa Analia Dreher (Radioterapia)	Jose Marcus Rotta (Neurocirurgia)
André Tadeu Sugawara (Medicina Física)	Juan Carlos Montano Pedroso (Cirurgia Plástica e Queimados)
Andrei Borin (Otorrinolaringologia)	Luis Augusto Seabra Rios (Urologia)
Antonia Elvira Tonus (Psiquiatria)	Luiz Augusto Freire Lopes (Mastologia/HU-UFGD)
Audrey Cristina Fiorett (Enfermagem)	Luiz Henrique de Souza Fontes (Endoscopia)
Bethânia Cavalli Swiczar (Dermatologia)	Luiz Nadal (Cirurgia Geral e Oncológica)
Carlos N. Lehn (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)	Marcello Haddad Ribas (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)
Eduardo Sérgio Fonseca (UFPB)	Maria Angela de Souza (Nutrologia)
Cauê Ocaña Demarqui (Cirurgia de Cabeça e Pescoço)	Maria Elisa Bertoco Andrade (Alergia e Imunologia)
Daniela Barros de Souza Meira Andrade (Cirurgia Cardíaca)	Maria Emilia Xavier (Oftalmologia)
Eduardo Lima Pessoa (Radioterapia)	Maria Lucia Baltazar (Psiquiatria)
Fabiano R. Ribeiro (Ortopedia e Traumatologia)	Marisa T. Patriarca (Ginecologia e Obstetrícia)
Fábio Papa Taniguchi (Cirurgia Cardíaca)	Mary Carla Estevez Diz (Nefrologia)
Fábio Papa Taniguchi (Cirurgia Cardíaca)	Mauricio de Miranda Ventura (Geriatria)
Fátima Rodrigues Fernandes (Alergia e Imunologia)	Mauro Sergio Martins Marrocos (Nefrologia)
Flavia de S. Gehrke (Biologia Molecular/FMABC)	Priscila Kakizaki (Dermatologia)
Gizelda M. da Silva (HCOR)	Reginaldo G. C. Lopes (Ginecologia e Obstetrícia)
Heitor Pons Leite (Pediatria Clínica)	Ricardo Vieira Botelho (Neurocirurgia)
Hudson Ferraz e Silva (Ginecologia e Obstetrícia)	Roberto Bernd (Clínica Médica)
Jaques Waisberg (Gastroclínica/FMABC)	Silvana Vertematti (Pediatria Clínica)
João Manoel Silva Júnior (Anestesiologia)	Thais Guimarães (Moléstias Infeciosas)
José Arruda Mendes Neto (Otorrinolaringologia)	Xenofonte Paulo Rizzardi Mazini (UNITAU)

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 - Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa (Cedep)
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

7 | Opinião do Especialista

Artigo Original

Repercussões materno-fetais em gestantes com Covid-19

Maternal fetal repercussions in pregnant women with Covid-19

8

Gabriel Duque Pannain; Maria Clara Alves de Lima Brito, Maria Luiza Toledo Leite Ferreira da Rocha, Reginaldo Guedes Coelho Lopes

Efeito da Covid-19 na mortalidade em pacientes neurocirúrgicos

Effect of Covid-19 on mortality in neurosurgical patients

14

Daniel Lopes Emerenciano, Eduardo de Freitas Bertolini, Jose Marcus Rotta, Bernardo Duarte Chamon Ribeiro, Marcus Vinicius Carneiro Torres de Paula, Ricardo Vieira Botelho

Análise comparativa dos achados endoscópicos na doença inflamatória intestinal em idosos e não idosos

Comparative analysis of endoscopic findings in inflammatory bowel disease in elderly and non-elderly people

22

Julia Ferraz Furtado , Renato Luz

Correlação entre o resultado histopatológico da biópsia e o da exérese de zona de transformação por cirurgia de alta frequência para prevenção do câncer de colo do útero

Correlation between the histopathological result of the biopsy and the excision of the transformation zone by high-frequency surgery for the prevention of cervical cancer

31

Isadora Taamy Bazani, Daniela Sayumi Tsuchiya, Ilzo Vianna Junior, Maria Lucia de Martins Iglesias, Ana Maria Gomes Pereira

Deficiência de alfa-1 antitripsina e doenças obstrutivas

Alpha-1 antitrypsin deficiency and obstructive diseases

43

Milena Cristina Silva Fonseca, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano

Confiabilidade no prognóstico visual de pacientes submetidos à facectomia: uma comparação entre o retinômetro lambda 100 heine e buraco estenopeico em conjunto com a tabela de Rosenbaum

Reliability in visual prognosis of patients submitted to phacectomy: a comparison between retinometer lambda 100 heine and the stenopeic hole with the Rosenbaum table

55

Pedro Nicolau Braga Teixeira, André Chang Chou, Samuel Correia, Maria Emilia Wendler Muller, Alexandre Manetta

Revisão de Literatura

Uma análise da relação entre fatores de risco para síndrome metabólica e pacientes em primeiro episódio psicótico

66 *An analysis of the relationship between risk factors for metabolic syndrome and patients in the first psychotic episode*

Alessandra Vargas Alves Nunes, Mariane Quieroti Rodrigues, Polnic Chueri Lima, Marcio Andrei Zanini

Impacto do ioga na ansiedade

76 *Impact of yoga on anxiety*

Natalia Bestrichi Lippi, Potyra Moraes, Thiago Sipas Teixeira Luz, Alfredo, Pedroso Clerle Sadocco, Enzo Lee Chan, Vitor Felix De Toni, Kalil Duailibi

Relato de Caso

Tumor ósseo de células gigantes

83 *Bone giant cell tumor*

Lucas Felipe de Macedo, Wesley Perez Ferrão, Gladstone Mattar¹, Rodrigo Valadão Negri, Martin Nicolás Cano

Sonolência excessiva diurna: um sintoma comum à narcolepsia e à apneia obstrutiva do sono

90 *Excessive daytime sleepiness: a common symptom of narcolepsy and obstructive sleep apnea*

Luana de Rezende Mikael

Relato de Caso e Revisão de Literatura

Doença de cushing na gestação

96 *Cushing's disease during pregnancy*

Bianca Fidelix Espindula, Maria Raquel Soares

Linfoma da zona marginal esplênico: ainda há espaço para esplenectomia na era rituximabe?

102 *Splenic marginal zone lymphoma: is there still room for splenectomy in the rituximab era?*

Camila Galati Araujo, Perla Vicari, Inara Lucia Arce, Vera Lucia de Piratininga Figueiredo

108 | **Aprendendo com a Imagem**

112 | **Orientação aos autores**

José Augusto Barreto – o eterno amigo de sangue!



“Amigo é coisa pra se guardar

Debaixo de sete chaves

Dentro do coração” (Milton Nascimento)

Peço a tão destemida licença poética para iniciar esta homenagem de forma “ clichê”, mas não menos emblemática. Amigo é coisa pra ter guardado, com chave, com cadeado, com nó... no coração, na alma, nas veias, no sangue e, principalmente, na memória.

Dr. José Augusto Barreto nasceu em Itapicuru (BA) em 1956 e graduou-se em Medicina, no ano de 1980, pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Logo após, em São Paulo, completou a Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia pela Universidade de São Paulo (USP). Era especialista em Saúde Pública pela Faculdade de Medicina Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e tornou-se, em 2003 pela USP, doutor em patologia.

Trabalhou no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO, São Paulo, onde foi convidado a assumir a direção do Serviço de Hemoterapia em 1998. Além de sua imensa contribuição ao Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe), também trabalhou no Hospital Emílio Ribas, onde foi membro da diretoria da Associação dos Médicos. Barreto foi superintendente da Associação Beneficente de Coleta de Sangue (Colsan), de 2001 a 2014, sendo responsável por toda reestruturação e aquisição de agências transfusionais da Prefeitura de São Paulo, Grande ABC, região de Jundiaí e Sorocaba.

Também coordenou toda a montagem da estrutura da área da hemoterapia do projeto de criação do Centro de Vigilância de São Paulo (CVS-SP) finalizado em 1986.

Seu último trabalho foi desenvolvido no Centro de Desenvolvimento de Ensino e Pesquisa (Cedep) do Iamspe e na Associação Paulista para o desenvolvimento da Medicina (SPDM).

Assim era o Barreto: o amigo que tinha nas veias o sangue solidário e a preocupação constante com a justiça social que sempre estará em nossa memória. Foi médico, mas não só no sentido denotativo da palavra, mas com toda conotação líquida que envolve o substantivo. Curou vidas e contextos de vida.

Por Dr. Lauro Vicente de Oliveira Aventurato

Obstrução Nasal e a questão ambiental

A obstrução nasal vem afetando a população em geral, principalmente em cidades metropolitanas com intensa poluição atmosférica. A poluição não afeta apenas áreas urbanas, mas áreas com desmatamento e principalmente áreas de queimadas irregulares que afetam o ciclo da vida dos animais, prejudicam o solo com conseqüente alteração climática e aumento do efeito estufa. A discussão sobre a melhora da questão ambiental no mundo é extremamente relevante e está diretamente relacionada com este sintoma.

A principal etiologia da obstrução nasal é em decorrência das infecções de vias aéreas superiores (IVAS) que duram de 3 a 5 dias e é autolimitada. Apresentam ao exame nasal edema da mucosa congestionando o nariz, podendo ter outros sintomas como coriza, espirros e febre. Nas crianças em idade escolar é comum terem de 7 a 10 episódios de resfriados no decorrer de um ano, enquanto os adultos apresentam de 2 a 5 episódios¹.

A presença de desvio do septo nasal é outra causa comum de obstrução nasal unilateral. Vale observar que geralmente o desvio está associada a presença de sintomas irritativos nasais que caracterizamos como rinopatia. A prevalência de rinopatia, em especial a do tipo alérgica, vem aumentando em decorrência da qualidade do ar² e contato com alérgenos que inalamos principalmente em cidades urbanas. O Tratamento é complexo, mas os cuidados ambientais e higiene nasal (hidratação com soro fisiológico) são de extrema importância para o tratamento clínico. A presença de pólipos nasal unilateral e a Rinossinusite Crônica com Pólipo acarreta em obstrução nasal unilateral e/ou bilateral respectivamente².

Uma outra causa comum de obstrução nasal é o uso indiscriminado de vasoconstritores nasais que leva a dependência, e conseqüente vasodilatação ou chamado efeito rebote. O uso abusivo pode ocasionar intoxicações e sintomas como palpitação, arritmia, erupção de pele, acidente vascular encefálico hemorrágico, depressão neurológica e respiratória.

Líderes do mundo inteiro se reuniram neste último mês, na Conferência das Nações Unidas em Glasgow, para discutir sobre as mudanças climáticas. Acredito que cabe a cada cidadão ter consciência de ter boas atitudes para melhora da qualidade do ar e conseqüente melhora do sintoma de obstrução nasal cada dia mais prevalente.

Dra. Renata Chade Aidar Balasso

Médica Assistente do Grupo de Rinologia – Otorrinolaringologia – IAMSPE-SP

1 – Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervico Facial – ABORLCCF. Guideline IVAS: infecções das Vias Aéreas Superiores [Internet]. [citado 2021 Dez 03]. Disponível em: https://www.aborlccf.org.br/imageBank/guidelines_completo_07.pdf.

2 – Sakano E, Solé D. IV Consenso Brasileiro sobre Rinite: atualização em rinite alérgica. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84(1):3-14.

Repercussões materno-fetais em gestantes com Covid-19

Maternal fetal repercussions in pregnant women with Covid-19

Gabriel Duque Pannain¹; Maria Clara Alves de Lima Brito¹, Maria Luiza Toledo Leite Ferreira da Rocha¹, Reginaldo Guedes Coelho Lopes¹
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: Parece haver uma via de mão dupla quanto à influência mútua da infecção por SARS-CoV2 no período gravídico puerperal. Complicações como sofrimento fetal, ruptura prematura de membranas, partos prematuros e pré-eclâmpsia são eventos mais frequentes entre as gestantes infectadas. Além disso, especula-se que a evolução do quadro gripal parece ser mais grave nesse grupo de pacientes. **Objetivos:** Analisar o perfil epidemiológico das pacientes com infecção pelo SARS-CoV2 avaliado no momento do trabalho de parto e analisar as repercussões materno-fetais. **Métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo observacional descritivo de prevalência analisando o banco de dados da seção de Obstetrícia das pacientes que tiveram o parto na ala de pacientes suspeitas para infecção por SARS-CoV2 no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, no período de março de 2020 à junho de 2021. **Resultados:** No período analisado, 29 pacientes tiveram o parto realizado na ala de Covid-19 do Hospital. Dessas pacientes, 41% (n = 12) tinham sintomas no momento do diagnóstico. Quanto ao método utilizado, 55% (n = 16) tiveram seu diagnóstico através do teste rápido e 41% (n = 12) pelo teste RT-PCR. Apenas 13% do total de todas as pacientes necessitou de oxigenioterapia suplementar. Quanto à via de parto, 65% das pacientes foram submetidas a cesariana e 35% evoluíram para parto vaginal. Quanto à análise do neonato, a média do peso ao nascer foi de 3121 gramas (o menor peso foi 1100g, e o maior, 4020g) e houve um óbito fetal. **Discussão:** A infecção por Covid-19 não é, por si só, indicação de parto cesariana. É recomendada nos casos em que a paciente se encontra instável hemodinamicamente e com baixa saturação. Pacientes com sintomas, porém sem dispneia, podem evoluir com parto vaginal. A evolução dos neonatos foi completamente favorável e nenhum deles evoluiu com infecção por SARS-CoV2. **Conclusões:** Apesar de apresentar os mesmos sintomas, achados laboratoriais e de imagem que a população não gestante, a prevalência de complicações parece ser maior neste grupo de mulheres. Por outro lado, mesmo podendo aumentar a taxa de prematuridade e cesariana, não parece interferir no desenvolvimento do feto e na saúde do neonato.

Descritores: COVID-19; Gravidez; saúde pública; SARS-CoV2; parto.

ABSTRACT

Introduction: There seems to be a two-way street regarding the influence of SARS-CoV2 infection in the postpartum pregnancy period. Complications such as fetal distress, premature rupture of membranes, premature births and pre-eclampsia are more frequent events among infected pregnant women. Furthermore, it is speculated that the evolution of the flu picture seems to be more severe in this group of patients. **Objectives:** To analyze epidemiological profile of patients with SARS-CoV2 infection at the time of labor and analyze the maternal-fetal repercussions. **Methods:** A retrospective descriptive observational study of prevalence was carried out analyzing the database of the Obstetrics Section of patients who gave birth in the ward of patients suspected of having SARS-CoV2 infection at the São Paulo State Civil Servant Hospital Francisco Morato de Oliveira in period from March of 2020 to June of 2021. **Results:** In the period analyzed, 29 patients delivered in the Covid-19 ward of the Hospital. Of these patients, 41% (n = 12) had symptoms at diagnosis. As for the method used, 55% (n = 16) had their diagnosis through the rapid test and 41% (n = 12) through the RT-PCR test. Only 13% of all patients required supplemental oxygen therapy. As for the mode of delivery, 65% of the patients underwent cesarean section and 35% progressed to vaginal delivery. As for the analysis of the newborn, the average birth weight was 3121 grams (the smallest weight, 1100g, and the largest, 4020g) and there was one fetal death. **Discussion:** Covid-19 infection is not, by itself, an indication for cesarean delivery. Recommended in cases where the patient is hemodynamically unstable and with low saturation. Patients with symptoms but without dyspnea can progress to vaginal delivery. The evolution of the newborns was completely favorable and none of them evolved with SARS-CoV2 infection. **Conclusions:** Despite presenting the same symptoms, laboratory and imaging findings as the non-pregnant population, the prevalence of complications seems to be higher in this group of women. On the other hand, even though it may increase the rate of prematurity and cesarean section, it does not seem to interfere with the development of the fetus and the health of the newborn.

Keywords: COVID-19; pregnancy; public health; SARS-CoV-2; parturition.

Correspondência:

Gabriel Duque Pannain
E-mail: gabrielduquep@gmail.com
Data de submissão: 20/01/2021
Data de aceite: 01/09/2021

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, 9º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que a totalidade de casos registrados de infecção por Sars-CoV-2 seria considerada, a partir de então, uma pandemia. Na medida em que o conhecimento sobre o novo coronavírus se expandiu, foram instituídas medidas profiláticas contra a infecção, com destaque ao isolamento social, medidas de higiene e uso de máscaras pela população geral em situações que requeiram contato próximo^{1,2}.

Durante as epidemias de 2002, 2009 e 2012 que ocorreram pelos vírus SARS-cov, influenza H1N1 e MERS-CoV, percebeu-se que gestantes tinham maiores taxas de complicações. Diante disso, a OMS classificou as mulheres gestantes como pertencentes ao grupo de risco para Covid-19^{3,4}.

Os sintomas prevalentes relacionados a infecção da gestante são semelhantes ao da população geral, tais como febre, fadiga, dispneia, mialgia e tosse⁵. Apesar da maioria das infectadas apresentar sintomas leves, nota-se maior frequência de cesarianas nessas pacientes. Deve-se ressaltar que a infecção por Covid-19 não é, isoladamente, indicação de parto cirúrgico. Os casos devem ser selecionados individualmente⁶.

Parece haver uma via de mão dupla quanto à influência da infecção por SARS-CoV2 no período gravídico puerperal. Segundo alguns estudos, complicações como sofrimento fetal, ruptura prematura de membranas, partos prematuros e pré-eclâmpsia são eventos mais frequentes entre as gestantes infectadas. Além disso, especula-se que a evolução do quadro gripal parece ser mais grave nesse grupo de pacientes^{7,8}.

Quanto à transmissão vertical do vírus e à vacinação dessa população, os estudos ainda não são conclusivos. Há aqueles que sinalizam a favor e aqueles que advogam contra a possibilidade da passagem do vírus e dos anticorpos através da barreira placentária^{9,10}.

Diante desse contexto, a-se necessário analisar o impacto da infecção por SARS-CoV2 no período gravídico-puerperal. Apenas através da compreensão da magnitude do problema pode-se realizar ações para mitigar o prejuízo que essa infecção possa causar às gestantes.

OBJETIVOS

Analisar o perfil epidemiológico das pacientes com infecção pelo SARS-CoV2 no período do trabalho de parto e analisar as repercussões materno-fetais.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo observacional descritivo de prevalência no banco de dados da seção de Obstetrícia das pacientes que tiveram o parto na ala de pacientes suspeitas para infecção por SARS-CoV2 no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, no período de março de 2020 à junho de 2021.

Foram consideradas pacientes suspeitas para infecção por SARS-cov2 os tiveram teste rápido para Covid-19 positivo, pesquisa de antígeno viral através de swabnasofaríngeo por reação de cadeia em polimerase (PCR) ou com alta suspeita clínico-epidemiológica. Essas pacientes tiveram parto, por cesárea ou vaginal, em uma sala específica com isolamento adequado, sem direito a acompanhantes.

Além das informações quanto ao tipo de parto, foram analisados os dados sobre infecção materna por Covid-19 e a evolução do neonato. As variáveis maternas analisadas foram: idade, presença de sintomas, método diagnóstico, alteração de exames laboratoriais, alterações no exame de imagem, necessidade de oxigenioterapia, idade gestacional ao parto e via de parto. Quanto ao neonato, foram avaliados: peso ao nascimento, escore de APGAR do 1º ao 5º minuto, ocorrência de complicações neonatais e infecção por SARS-CoV2.

RESULTADOS

No período analisado, 29 pacientes tiveram seu parto na ala de Covid-19 do Hospital. A média das idades das pacientes foi de 33,10 anos; a mínima de 18 e a idade máxima de 41 anos. Tinham os seguintes sintomas no momento do diagnóstico: 41% (n = 12): tosse 92%, febre 83%, dispneia 58%, mialgia 33% e coriza 33%.

Quanto ao método utilizado, 55% (n = 16) tiveram seu diagnóstico através do teste rápido, 41% (n = 12) pelo teste RT-PCR e 4% (n = 1) pelo critério clínico-epidemiológico. Todas as pacientes diagnosticadas pelo teste rápido eram assintomáticas e, quando submetidas à pesquisa de RT-PCR posteriormente, apresentaram resultado negativo.

As pacientes sintomáticas com diagnóstico de Covid-19 foram submetidas a exames de sangue para evidenciar possíveis disfunções orgânicas. Dentre os exames analisados, as alterações mais frequentes foram: proteína C reativa maior que 1 (100%); lactato maior que 1 (100%), anemia (92%), aumento no valor de desidrogenase láctica - DHL (92%), dímero d maior que 100 (60%), leucocitose com desvio à esquerda (40%) e alteração no valor do fibrinogênio (40%).

As gestantes sintomáticas realizaram tomografia computadorizada de tórax. Delas, 60% apresentaram alteração no exame de imagem. As alterações mais frequentemente encontradas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Achados de tomografia pulmonar computadorizada prevalentes entre as pacientes estudadas

Frequência (100% = 12)	Achado
100%	Imagem em vidro fosco
77%	Derrame pleural
57%	Opacidade reticular e espessamento septal
42%	Aspecto focal arredondado
28%	Consolidação
28%	Espessamento brônquico
28%	Acometimento em mais de 50% do pulmão
14%	Pavimentação em mosaico e sinal do halo invertido

Dentre as pacientes com achados sugestivos de vidro fosco (100%), em 71% dos casos o acometimento teve distribuição periférica e em 57% acometeu múltiplos lobos pulmonares. Além disso, 77% das gestantes apresentaram derrame pleural ao exame radiológico, das quais 85% eram bilaterais e 14% apresentaram imagem de pneumoperitônio associada.

Do total de pacientes, 13% necessitaram de oxigenioterapia suplementar. A intubação orotraqueal foi necessária em 60% e 40% melhoraram após uso de cateter nasal. Todas as gestantes que necessitaram de oxigenioterapia

complementar eram sintomáticas. Quanto à via de parto, 65% das pacientes foram submetidas a cesariana e 35% evoluíram para parto vaginal.

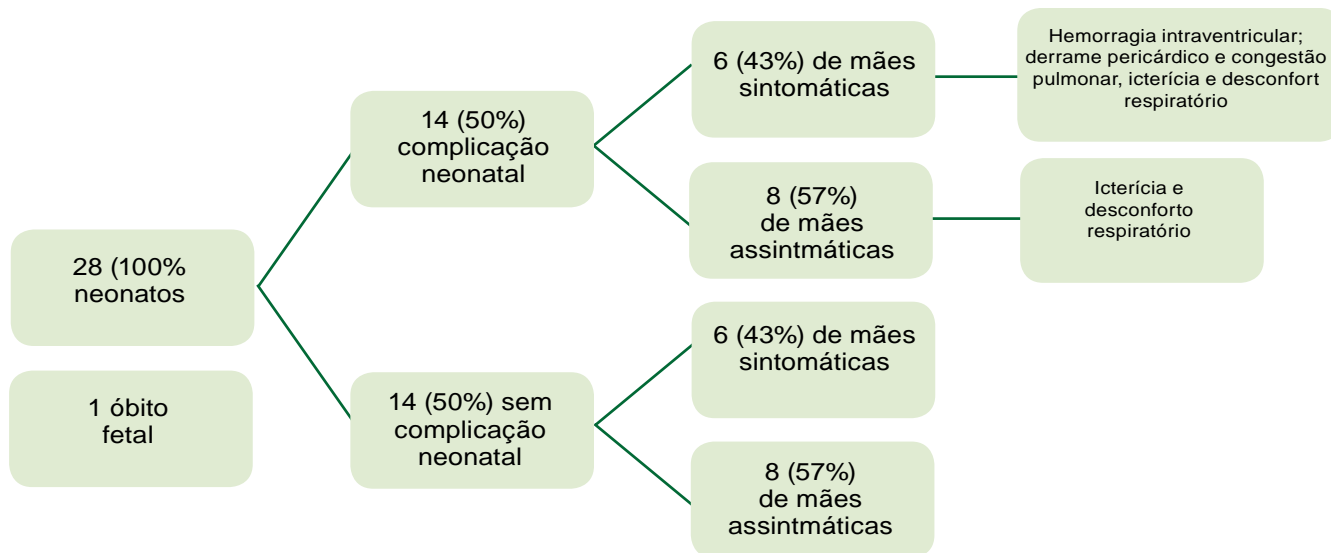
Entre as pacientes sintomáticas (n = 12), 67% (n = 8) foram submetidas a cesariana e 33% (n = 4) evoluíram para parto vaginal. A média de idade gestacional na época do parto foi de 38 semanas, sendo a menor de 28 e a maior de 40 semanas.

Quanto à análise do neonato, o peso médio ao nascer foi de 3121 gramas (o menor, 1100g, e o maior, 4020g) e houve um óbito fetal. Do total dos neonatos, 15% (n = 4) apresentaram APGAR no 1º minuto menor que

7. No 5º minuto, nenhum neonato apresentou APGAR menor que 7. Do total, 38% (n = 14) dos recém-nascidos evoluíram com complicações

ainda no período neonatal imediato. Desses 14, 35% eram de mães sintomáticas e 64% de mães assintomáticas.

Fluxograma 1 - Evolução dos neonatos de acordo com o estado materno



DISCUSSÃO

A COVID-19 permanece como foco de debate na atualidade. À medida que a pandemia se prolonga, mais se estuda e se entende sobre a infecção pelo SARS-CoV2. Apesar disso, seu modo de ação ainda não está completamente elucidado, principalmente em grupos especiais, como de gestantes.

Assim conforme evidenciado neste estudo, os sintomas prevalentes nas gestantes são os mesmos que em pacientes não gestantes, sendo eles: febre, tosse, dispnéia e fraqueza¹⁰⁻¹².

O método diagnóstico de maior acurácia é o RT-PCR¹³. No entanto, por ser um teste metodologicamente mais elaborado, com uma demora de 24 a 48 horas para se firmar o diagnóstico, e muitas mulheres evoluam seu trabalho de parto em menos de 24 horas, o teste rápido, na grande maioria das vezes, se fez necessário na pandemia como método de triagem para se evitar que pacientes infectadas por SARS-CoV2 sejam colocadas em contato com pacientes saudáveis¹³. Por outro lado,

por apresentar baixa sensibilidade, apresenta uma alta taxa de falsos negativos, o que pode permitir que pacientes não infectadas pelo SARS-CoV2 sejam erroneamente colocadas na ala dos pacientes infectados.

Pacientes assintomáticas são mais prováveis de ter seu teste negativo, independente do método diagnóstico utilizado^{14,15}. Tal achado pode explicar o porquê das pacientes assintomáticas deste estudo apresentarem RT-PCR negativo. Dessa forma, pacientes com forte suspeita diagnóstica, pelo antecedente de contato com pacientes sabidamente positivos e teste rápido positivo, e RT-PCR negativo, devem ser submetidas a um novo teste em alguns dias.

Os estudos pregam que a maioria das gestantes evolui com leucocitose. No entanto, não foi o encontrado neste estudo. Os achados laboratoriais mais prevalentes foram a proteína C reativa maior que 1 e o lactato maior que 1, indicativos de quadro infeccioso e disfunção sistêmica, típicos da infecção por SARS-CoV2^{11,12}.

A imagem tomográfica mais comumente descrita nos diferentes estudos em todos os pacientes infectados por Covid-19, sejam eles gestantes ou não, é a imagem em vidro fosco¹⁶. Outros achados como o derrame pleural, opacidade reticular, espessamento septal e espessamento brônquico são achados não tão frequentes quanto o primeiro¹⁷. Apesar disso, neste estudo, quase todas as gestantes sintomáticas apresentaram derrame pleural, o que pode indicar que esse seja um achado mais frequente em gestantes, que por apresentarem uma sobrecarga volêmica fisiológica, estejam mais predispostas a evoluir com derrame pleural do que as não gestantes.

Já é bem definido que em infecções respiratórias, gestantes são mais susceptíveis a evoluírem com falência respiratória e necessitem de métodos invasivos ou extracorpóreos para oxigenação adequada do que não gestantes. Isso pode explicar porque a maioria das gestantes do presente estudo que receberam oxigênio suplementar necessitaram de intubação orotraqueal¹².

A infecção por Covid-19 não é, por si só, indicação de cesariana, a não ser nos casos em que a paciente se encontra instável hemodinamicamente e com baixa saturação. Assim como verificado entre as gestantes estudadas, pacientes com sintomas, porém sem dispneia, podem evoluir com parto vaginal¹⁸. Importante citar que a Seção de Obstetrícia do hospital oferece a cesariana a pedido, o que aumenta bastante a taxa quando comparado

com outros locais no Brasil.

Neste estudo, a evolução dos neonatos foi completamente favorável e nenhum deles evoluiu com infecção por SARS-CoV2, o que pode sugerir que não há transmissão vertical quando a infecção ocorre no último trimestre, próximo ao parto, assim como é descrito na literatura¹⁹.

As prevalências de complicações nos recém-nascidos são prematuridade, desconforto respiratório e pneumonia²⁰. No entanto, este estudo apresentou achados diferentes, com um número grande de recém-nascidos com icterícia, o que pode ser um achado fisiológico nesta idade. Ademais, apenas os nascidos de mães sintomáticas apresentaram complicações graves, como o desconforto respiratório, óbito fetal e hemorragia intraventricular.

O único óbito fetal descrito no estudo foi de uma paciente que evoluiu com síndrome HELLP, que pode ou não ter sido agravada pela infecção por SARS-CoV2, tendo em vista que esta é uma doença altamente trombogênica e que pode piorar a evolução da síndrome²¹.

No entanto, a fisiopatologia da infecção por SARS-CoV2 não é completamente elucidada, principalmente em gestantes. Entender os mecanismos envolvidos na fisiopatogenia e compreender porque algumas pacientes apresentam resultados negativos aos exames diagnósticos, apesar da infecção, é o principal caminho para instituir medidas terapêuticas adequadas de modo a reduzir a morbimortalidade da gestante.

CONCLUSÃO

A infecção por SARS-CoV2 é cada vez mais prevalente em gestantes e, apesar de apresentar os mesmos sintomas, achados laboratoriais e de imagem que a população não gestante, a prevalência de complicações parece ser maior neste grupo de mulheres. Por outro lado, mesmo com o aumento da taxa de prematuridade e cesariana, não parece

interferir no desenvolvimento do feto e na saúde do neonato.

Ademais, outros estudos futuros, com metodologia bem delineada e uma amostra representativa da população geral, são necessários para compreender todo o processo fisiopatológico que acomete o binômio materno-fetal.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 08]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations.pdf>.
- Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:34-39.
- Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019; 52(3):501-3.
- Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99(7):823-29.
- London V, McLaren Jr R, Atallah F, Cepeda C, McCalla S, Fisher N, et al. The relationship between status at presentation and outcomes among pregnant women with COVID-19. *Am J Perinatol*. 2020; 37(10):991-94.
- Yue L, Han L, Li Q, Zhong M, Wang J, Wan Z, et al. Anaesthesia and infection control in cesarean section of pregnant women with COVID-19 infection: a descriptive study. *J Clin Anesth*. 2020; 66:109908.
- Sarapultsev A, Sarapultsev P. Immunological environment shifts during pregnancy may affect the risk of developing severe complications in COVID-19 patients. *Am J Reprod Immunol*. 2020; 84(3):e13285.
- Crovetto F, Crispi F, Lluba E, Pascal R, Larroya M, Trilla C, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on pregnancy outcomes: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2021:ciab104.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Heller T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271-80.
- Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy: what obstetricians need to know. *Obstet Gynecol*. 2021; 137(3):408-14.
- Liu D, Lin L, Zheng D, Wang J, Yang L, Zheng C. Pregnancy and perinatal outcomes of women with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020; 215(1):127-32.
- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222(5):415-26.
- Kumar R, Nagpal S, Kaushik S, Mendiratta S. COVID-19 diagnostic approaches: different roads to the same destination. *Virusdisease*. 2020; 31(2):97-105.
- Mazzilli S, Oliani F, Restivo A, Giuliani R, Tavošchi L, Ranieri R. Antigenic rapid test for SARS-CoV2 screening of individuals newly admitted to detention facilities: sensibility in an asymptomatic cohort. *J Clin Virol Plus*. 2021; 1:100019.
- He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(11):2543-50.
- Dana PM, Kolahdooz F, Sadoughi F, Moazzami B, Chaichian S, Asemi Z. COVID-19 and pregnancy: a review of current knowledge. *Infez Med*. 2020; 28 Suppl. 1:46-51.
- Gong XM, Song L, Li H, Li L, Jin W, Yu KH, et al. CT characteristics and diagnostic value of COVID-19 in pregnancy. *PloS One*. 2020; 15(7):e0235134.
- Lowe B, Bopp B. COVID-19 vaginal delivery—a case report. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2020; 60(3):465-66.
- Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol*. 2020; 37(8):861-65.
- Solis-Garcia G, Gutierrez-Velez A, Chamorro IP, Zamora-Flores E, Vigil-Vásquez S, Rodríguez-Corrales E, Sánchez-Luna M. Epidemiología, manejo y riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 en una cohorte de hijos de madres afectas de COVID-19. *An Pediatr*. 2021; 94(3):173-8.
- Futterman I, Toaff M, Navi L, Clare CA. COVID-19 and HELLP: overlapping clinical pictures in two gravid patients. *AJP Rep*. 2020; 10(2):e179-e182.

Efeito da Covid-19 na mortalidade em pacientes neurocirúrgicos

Effect of Covid-19 on mortality in neurosurgical patients

Daniel Lopes Emerenciano¹, Eduardo de Freitas Bertolini¹, Jose Marcus Rotta¹, Bernardo Duarte Chamon Ribeiro¹,
Marcus Vinicius Carneiro Torres de Paula¹, Ricardo Vieira Botelho¹
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A pandemia de Covid-19, causada pelo novo coronavírus de provável origem na China apresentou uma grande influência na condução e desfecho no tratamento das afecções neurocirúrgicas. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito dessa infecção na mortalidade durante a hospitalização em pacientes neurocirúrgicos. **Métodos:** Foram estudados 93 pacientes internados para tratar doenças neurocirúrgicas entre 21/03/2020 e 30/06/2020. A média das idades foi de 63,71 (15 a 94 anos). Cinquenta e três pacientes eram do sexo masculino e 40 do feminino. Nove pacientes foram diagnosticados com COVID durante a internação. Da amostra total, 67 pacientes foram submetidos a procedimento neurocirúrgico (9 COVID+ e 58 COVID-). **Resultados:** Entre os pacientes operados, a probabilidade de óbito nos pacientes portadores de Covid-19 foi cinco vezes maior que aos negativos para a doença. Uma análise de regressão logística multivariável verificou que a idade e a presença de Covid-19 foram fatores preditores independentes de mortalidade. A cirurgia não foi um fator significativamente associado à mortalidade. **Conclusão:** A Covid-19 aumentou em cinco vezes a probabilidade de óbitos em pacientes operados.

Descritores: Coronavírus; Covid-19, mortalidade; neurocirurgia; pacientes internados.

ABSTRACT

Introduction: The Covid-19 pandemic, caused by the new coronavirus from China, presented a great influence in the conduction and outcome in the treatment of pathologies, including neurosurgery. **Objective:** To evaluate the effect of this infection on mortality during hospitalization in neurosurgical patients. **Methods:** An observational and retrospective study in which all patients admitted to a Neurosurgery Service in the period of the COVID-19 epidemic, between 03/21/2020 and 06/30/2020, were evaluated. **Results:** A total of 93 patients were studied to treat neurosurgical diseases. The average age was 63.71 (15 to 94 years). Fifty-three patients were male and 40 were female. Nine patients were diagnosed with COVID during hospitalization. From the total sample, 67 patients were submitted to neurosurgical procedure (9 COVID+ and 58 COVID-). Among the operated patients, the chance of death in the COVID+ patients was five times higher than those in the COVID-. A multivariable logistic regression analysis found that the age and the presence of COVID-19 (+) were independent predictors of mortality. Surgery was not a factor significantly associated with mortality. **Conclusion:** Covid-19 increased five times the chance of death in operated patients.

Keywords: Coronavirus; Covid-19, mortality; neurosurgery; inpatients.

Correspondência:

Daniel Lopes Emerenciano
E-mail: dlemerenciano@gmail.com
Data de submissão: 01/07/2021
Data de aceite: 01/09/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Neurocirurgia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 12º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Na Ásia, no fim de 2019, foi notificada uma doença que traria um impacto devastador para a população mundial. A notificação de alguns casos de pneumonia de etiologia desconhecida a partir de 8 de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei na China¹⁻³, revelavam pacientes com história comum de ter frequentado um mercado de frutos do mar. Isso levou o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC) desse país a notificar em 30 de dezembro de 2019 uma nova possível doença endêmica local⁴. Em 7 de janeiro de 2020 um novo coronavírus como agente etiológico foi identificado através de coleta de material (swab) da orofaringe de um paciente. Esse agente seria denominado 2019nCoV pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a doença denominada COVID-19⁵. Foi declarada Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em 30 de janeiro de 2020. Em 3 de fevereiro de 2020, o Ministério da Saúde do Brasil declarou emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN)⁶.

A apresentação da doença pode ser de forma muito variada, desde casos totalmente assintomáticos até casos graves com pneumonia, insuficiência renal e óbito^{3,7-9}.

A mortalidade oficial da SARS CoV2 no momento da submissão deste trabalho (julho/2020) era de 4,33% (13,378,853 casos e

580,045 óbitos)¹⁰⁻¹². Os fatores que aumentam o risco de mortalidade são a idade avançada e a presença de comorbidades (diabetes, doenças cardiovasculares e pulmonares, além de câncer)¹³⁻¹⁵. Até o momento não se conhece o efeito da associação da Covid-19 e a intervenção cirúrgica neurológica na evolução dos doentes operados.

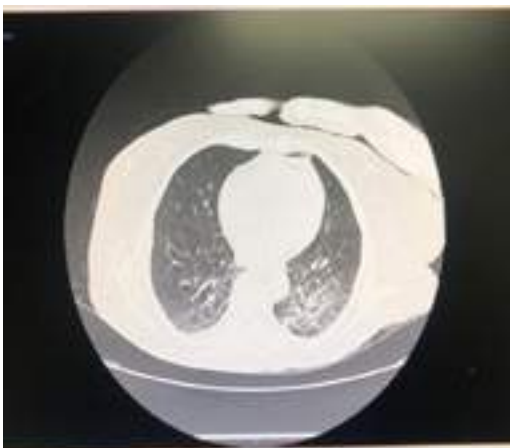
OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito da Covid-19 durante a hospitalização nos pacientes neurocirúrgicos e sua mortalidade.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional e retrospectivo em que avaliaram-se os pacientes internados no Serviço de Neurocirurgia no período da epidemia de COVID-19, entre 21/03/2020 a 30/06/2020. A data de início da amostra foi escolhida baseada na declaração de Estado de Calamidade Pública no Estado de São Paulo. Foram considerados pacientes com Covid-19 aqueles com diagnóstico confirmados por RT-PCR, sorologia ou tomografia de tórax (Figura 1) e quadro clínico altamente prováveis da doença. Todos esses indivíduos foram chamados "COVID+". Os demais foram considerados sem a doença ("COVID-").

(A)



(B)



Figura 1 - Tomografia de tórax em paciente com Covid-19. Padrão em vidro fosco. (A) corte axial; (B) corte coronal.

Foram avaliados em ambos os grupos (COVID+ e COVID-) a idade e o gênero, o número de óbitos e as probabilidades de óbitos. As patologias neurocirúrgicas subjacentes foram descritas. Foi avaliada a mortalidade nos pacientes operados e não operados.

Para avaliar o efeito específico do COVID associado à cirurgia, foi comparada a mortalidade nos pacientes operados COVID+ e COVID-. Foi criado um modelo de análise determinando com a variável dependente a mortalidade e como variáveis preditoras a idade, o gênero, presença da COVID e submissão a cirurgia (Tabela 1).

Os dados foram avaliados quanto à normalidade da distribuição pelo teste de Shapiro-Wilks. Os dados com distribuição não normal foram avaliados com estatística não paramétrica. Foram utilizados o teste de Fisher e o programa Mann Whitney U test (*Wilcoxon rank-sum non-parametric test*) para comparar as diferenças de distribuição entre os grupos.

Para avaliar o efeito da doença Covid-19 com o desfecho mortalidade e com potenciais variáveis confundidoras ou influenciadoras, foi realizado uma análise de regressão logística binomial multivariável, para verificar a influência da idade, gênero e submissão a cirurgia na taxa de óbito (Tabela 2).

RESULTADOS

Variáveis demográficas

Amostra total de pacientes internados:

Avaliou-se o total de 93 pacientes internados no período do estudo (tabela 1).

A média de idade foi 63,71 anos (15 a 94 anos).

Cinquenta e três (53) eram do sexo masculino e 40 do feminino. Sessenta e sete (67) foram submetidos a procedimentos neurocirúrgicos, sendo 9 COVID+ e 58 COVID-.

Pacientes COVID+:

Nove pacientes foram diagnosticados com COVID-19: apenas 1 paciente tinha previamente o diagnóstico de COVID+ e tornou-se neurocirúrgico, os demais tinham patologia neurocirúrgica e foram infectados durante a internação. A média de idade dos pacientes COVID+ foi 54,77 anos ($\pm 14,7$ anos) e nos pacientes sem a infecção foi de 64,67 anos ($\pm 14,4$ anos); $p=0,005$ Mann Whitney U.

Pacientes COVID-:

No grupo COVID- (84 pacientes) houve 46 pacientes masculinos e 38 femininos e no grupo COVID+, 7 indivíduos masculinos e 2 femininos ($p=0,291$ Fisher).

Tabela 1 - Amostra de pacientes internados no período de 21/03/2020 a 30/06/2020.

Paciente	Idade	Cirurgia	Afecções	Tipo de Cirurgia	Covid+	UTI (dias)	Morte	
1	73	N	HSDA***		0	N	3	N
2	71	S	HÉRNIA DE DISCO CERVICAL	DISCECTOMIA C3C4+C4C5+CAGE	N	0	N	N
3	81	S	HSCD**	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N	N
4	47	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	0	N	N
5	66	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	0	N	N
6	54	S	DISCITE	ARTRODESE	S	54	N	N
7	69	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N	N
8	56	S	HSDC	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	S	19	S	S
9	53	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N	N
10	80	S	EMPIEMA SUBDURAL	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	26	S	S
11	55	S	TUMOR CEREBRAL	DERIVAÇÃO VENTRÍCULO-PERITONEAL	S	2	S	S
12	57	S	HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	CLIPAGEM DE ANEURISMA	N	9	N	N
13	54	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N	N

Paciente	Idade	Cirurgia	Afecções	Tipo de Cirurgia	Covid+	UTI (dias)	Morte
14	92	N	TCE*	0	N	2	N
15	56	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
16	61	N	TCE	0	N	3	N
17	34	S	HDL	MICRODISCECTOMIA L4L5	N	0	N
18	82	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	2	N
19	54	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA T3-T5	N	1	N
20	58	N	TCE	0	N	0	N
21	79	N	HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	0	N	0	N
22	76	S	TUMOR NERVO PERIFÉRICO	BIOPSIA TUMORAL	N	1	N
23	58	S	INFECÇÃO	LIMPEZA CIRÚRGICA	N	0	N
24	61	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA C4-T2	N	0	N
25	57	N	ANEURISMA CEREBRAL	0	N	0	S
26	60	S	HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	CLIPAGEM DE ANEURISMA	N	6	N
27	37	N	TUMOR VERTEBRAL	0	N	0	N
28	40	S	TUMOR VERTEBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
29	71	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
30	67	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	6	N
31	67	S	HÉRNIA DE DISCO LOMBAR	DISCECTOMIA (L4L5)	N	0	N
32	43	S	INFECÇÃO	LIMPEZA CIRÚRGICA	N	0	N
33	62	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
34	73	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA + ARTRODESE T7T8T9-T11T12L1	N	1	N
35	64	S	HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	CLIPAGEM DE ANEURISMA	N	13	S
36	70	S	HIDROCEFALIA	DERIVAÇÃO VENTRICULAR EXTERNA	N	8	S
37	15	N	TCE	0	N	0	N
38	75	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
39	76	S	HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	22	S
40	60	N	TRAUMA RAQUIMEDULAR	0	N	0	N
41	64	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
42	66	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
43	77	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
44	72	N	TCE	0	N	3	N
45	65	S	HSDA	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	2	N
46	69	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA T10-T12	N	0	N
47	91	N	HSDC	0	N	0	N
48	87	S	ABSCESSO CEREBELAR	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	2	S
49	34	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
50	70	S	HIDROCEFALIA	DERIVAÇÃO VENTRICULAR EXTERNA + MONITORIZAÇÃO DE PRESSÃO INTRACRANIANA	N	14	N
51	62	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA T7-T9 + ARTRODESE T5T7-T9T11	N	1	N
52	83	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
53	71	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
54	45	S	ABSCESSO CEREBRAL	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	1	N
55	65	S	FISTULA AV DURAL PERIMEDULAR	TRATAMENTO CIRÚRGICO	N	0	N

Paciente	Idade	Cirurgia	Afeções	Tipo de Cirurgia	Covid+	UTI (dias)	Morte
56	65	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	12	S
57	64	S	ANEURISMA	BYPASS (ARTÉRIA CARÓTIDA EXTERNA PARA ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA)	N	4	N
58	65	N	TCE	0	N	5	N
59	94	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
60	65	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	2	N
61	71	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	2	N
62	72	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
63	61	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
64	61	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
65	62	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
66	84	S	HSDC	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	12	S
67	53	N	HIDROCEFALIA	0	N	0	N
68	74	S	TRAUMA RAQUIMEDULAR	FIXAÇÃO C1C2	N	1	N
69	66	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
70	64	S	TUMOR CALOTA CRANIANA	BIOPSIA TUMORAL	N	0	N
71	56	S	HIDROCEFALIA	DERIVAÇÃO VENTRÍCULO-PERITONEAL	N	0	N
72	64	N	TCE	0	N	17	S
73	83	N	HSDA	0	N	2	S
74	63	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	8	S
75	52	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	1	N
76	75	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
77	83	S	INFECÇÃO	REVISÃO DE DERIVAÇÃO VENTRÍCULO PERITONEAL	N	1	N
78	64	N	HSDA	0	N	2	N
79	88	S	HSDC	DRENAGEM POR TREPANAÇÃO	N	0	N
80	26	S	TUMOR CALOTA CRANIANA	BIOPSIA TUMORAL	N	0	N
81	61	S	HEMORRAGIA SUBARACNOIDE	DERIVAÇÃO VENTRICULAR EXTERNA + MONITORIZAÇÃO DE PRESSÃO INTRACRANIANA	N	5	S
82	63	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	13	N
83	71	N	ANEURISMA	0	N	0	N
84	30	S	SINDROME MOYA-MOYA	ENCEFALO-MIO-SINANGIOSE	N	0	N
85	48	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	1	N
86	51	N	TETRAPARESIA A/E	0	N	0	N
87	72	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	N	1	N
88	50	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
89	53	S	TUMOR CEREBRAL	RESSECÇÃO TUMORAL	S	4	N
90	65	N	TUMOR CEREBRAL	0	N	0	N
91	67	S	TUMOR VERTEBRAL	LAMINECTOMIA T10-T12	N	0	N
92	80	N	TRAUMA RAQUIMEDULAR	0	N	0	N
93	54	S	HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO	DRENAGEM POR CRANIOTOMIA	N	11	S

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

*TCE: Tramatismo cranioencefálico; **HSDC: Hematoma subdural crônico; ***HSDA: Hematoma subdural agudo.

Mortalidade

A mortalidade total foi 15 em 93 pacientes internados (16,12%). Entre os pacientes não operados a mortalidade foi de 11%. Dos pacientes operados (67), foi de 12 pacientes (17,91%). Todos os pacientes COVID+ foram operados.

Para avaliar o efeito do COVID na mortalidade cirúrgica, foi comparada a mortalidade nos pacientes operados COVID+ e COVID-. Entre os pacientes operados, nos grupos

COVID+ e COVID-, a razão de chance de óbito foi de 5,0 ($p=0,036$). Nos pacientes operados a presença do COVID elava a chance de óbito em 5 vezes. A regressão logística multivariada avaliou a associação entre a presença do COVID+, a idade, o efeito da cirurgia e o gênero como variáveis preditoras de mortalidade. Inesperadamente a amostra de pacientes COVID+ foi predominante em mais jovens. COVID + e idade mais jovem foram fatores preditores independentes de mortalidade. A cirurgia não foi um fator significativamente associado à mortalidade.

Tabela 2 - Regressão logística multivariada

	B	SE	Wald	df	Sig	Exp(B)	Inferior	Superior
Genêro (1)	-.878	.650	1.825	1	.177	.416	.116	1.486
Idade	.059	.029	4.042	1	.044	1.061	1.001	1.124
Cirurgia(1)	.250	.747	.112	1	.738	1.284	.297	5.549
COVID(1)	2.675	.991	7.289	1	.007	14.507	2.081	101.119
Constante	-5.713	2.161	6.987	1	.008	.003		

95% C.I. para EXP(B)

DISCUSSÃO

A epidemia de Covid-19, inicialmente detectada na China em 2019 espalhou-se para o mundo e o Brasil apresentou seu primeiro caso confirmado em 26 de fevereiro de 2020. Em todos os países, o sistema de saúde precisou se adaptar muito rapidamente para conseguir prestar assistência à população infectada (nova demanda). Para isso, estratégias de isolamento social, uso de máscaras, aumento de novos leitos hospitalares e diminuição da ocupação hospitalar para outras afecções foi fundamental. Assim, as especialidades médicas foram orientadas a suspenderem toda sua atividade ambulatorial e cirurgias eletivas.

A redução de internações no serviço de neurocirurgia foi de 56,02% e a redução nas cirurgias foi de 60,36% comparado com o período pré-pandemia.

A análise de regressão multivariável mostrou que a submissão a cirurgia não aumentou a mortalidade. Apenas a idade e o

diagnóstico de COVID-19 se relacionaram com a mortalidade. Notou-se que o grupo COVID + foi mais jovem que o grupo COVID -.

Não houve diferença estatística significativa na análise do gênero.

A associação de tratamento neurocirúrgico e COVID-19 representou uma alta mortalidade (44,44%). Dos nove pacientes COVID+, quatro faleceram (4/9).

A mortalidade associada à Covid-19, em algumas séries foi de 2,3%, chegando a aproximadamente 15% em indivíduos acima de 80 anos^{8,16}.

Zhou et al. publicaram estudo sobre o curso clínico e mortalidade durante a infecção pelo Covid-19. Observaram 28,27% de mortalidade (54/191), óbito em 97% dos que necessitaram de ventilação mecânica, média de tempo do diagnóstico à intubação de 14,5 dias. Metade dos que morreram apresentaram uma

infecção secundária e pneumonia associada à ventilação mecânica em 31%¹⁷.

Lei et al. observaram que pacientes submetidos a cirurgias eletivas previamente assintomáticos em diversas especialidades, e que se infectaram com Covid no pós-operatório, tiveram maior necessidade de UTI pela SARS-CoV-2 (44,10%) que os não operados (26,1%), com mortalidade de 20,5%¹⁸.

Após a revelação de estudos de autópsias de pacientes que faleceram em decorrência da Covid e que revelaram edema cerebral, vasodilatação meníngea, alterações isquêmicas neuronais, áreas de degeneração neuronal e alterações desmielinizantes, estimava-se que a associação Covid e patologias neurocirúrgicas poderiam aumentar a mortalidade¹⁹⁻²⁰.

Os principais mecanismos fisiopatológicos descritos para lesão do sistema nervoso central por infecções virais são: 1) invasão neuronal direta pelo vírus através de terminações sensitivas ou motoras principalmente nas terminações dos nervos e bulbos olfatórios muito comumente afetadas pela Covid-19²¹⁻²⁴, 2) lesão hipóxica por desbalanço nas trocas gasosas ao nível alveolar pulmonar afetando secundariamente o cérebro (podendo levar a AVE isquêmico)²⁵; 3) resposta imune em decorrência à fase inflamatória observada, com intensa liberação de citocinas (IL-6, IL-12, IL-15, TNF-alpha) capazes de causar lesões encefálicas^{23, 26-29}; 4) Inibição de receptores da enzima conversora da angiotensina-2 (ACE2), que normalmente regula a pressão arterial sistêmica (PA) e controla mecanismos anti-ateroscleróticos, favorecendo elevação da PA e aumenta o risco de AVE hemorrágico³⁰⁻³⁴.

A presença da doença COVID + é significativamente associado à mortalidade, mas o ato de ter sido operado não foi significativamente associada. O acometimento dos mais jovens, nesta amostra permanece um fato ainda inexplicável para os autores.

Este foi um estudo retrospectivo e assim associada a várias possibilidades de vieses. O número de pacientes com a doença e operados foi pequeno. Não houve nenhum paciente COVID+ não operado. Porém uma mortalidade de 44% naqueles operados demonstra a força da associação entre a doença e a mortalidade.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados, conclui-se que os maiores fatores de risco para mortalidade neurocirúrgica foram a idade e COVID +, houve um aumento de cinco vezes no risco.

REFERÊNCIAS

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401-402.
2. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91: 264-66.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
4. Li Q. An Outbreak of NCIP (2019-nCoV) Infection in China — Wuhan, Hubei Province, 2019–2020. *China CDC Weekly.* 2020;2(5):79-80.
5. World Health Organization – WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCov) [Internet]. 2020 [citado 2021 Nov 10]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388>.
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-69.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.

9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
10. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130-37.
11. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59.
12. World Health Organization - WHO. Coronavirus disease (Covid-19) pandemic [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 10]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjw1qL6BRCmARIsADV9jtZdH_le5065L_c_rLxYREFVRij9b6jDNi8FLsHL8tE8aAqUBEALw_wcB.
13. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 10]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(Covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(Covid-19)).
14. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51.
15. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(2):125-28.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu G, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
18. Lei S, Jiang F, Su W, Chen C, Chen J, Mei W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100331.
19. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-22.
20. Zhang QL, Ding YQ, Hou JL, He L, Huang ZX, Wang HJ, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus RNA in autopsy tissues with in situ hybridization. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2003;23(11):1125-27.
21. Swanson PA 2nd, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol*. 2015;11:44-54.
22. Mori I. Transolfactoryneuroinvasion by viruses threatens the human brain. *Acta Virol*. 2015;59(4):338-49.
23. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386.
24. Desforges M, Coupanec AL, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019;12(1):14.
25. Abdenmour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L. [Interaction brain-lungs]. *Ann FrAnesth Reanim*. 2012;31(6):e101-e107.
26. Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nat Immunol*. 2017;18(2):132-41.
27. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin*. 2020;35(3):266-71.
28. Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirusneurovirulence correlates withtheabilityofthe virus toinduce pro rycytokinesignalsfromastrocytesandmicroglia. *J Virol*. 2004;78(7):3398-406.
29. Wan S, Yi Q, Fan S, Jinglond LV, Xiangxiang Z, Zhang X, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*. 2020.
30. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res*. 2019;29(2):231-243.
31. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(6):291-94.
32. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-63.
33. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep*. 2014;4:7027.
34. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-98.

Análise comparativa dos achados endoscópicos na doença inflamatória intestinal em idosos e não idosos

Comparative analysis of endoscopic findings in inflammatory bowel disease in elderly and non-elderly people

Julia Ferraz Furtado¹, Renato Luz¹

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

RESUMO

Objetivo: Avaliar as características endoscópicas da doença inflamatória intestinal comparando dois grupos de faixas etárias distintas. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, transversal e comparativo, realizado em 296 pacientes com doença inflamatória intestinal, com base em dados coletados de prontuários e arquivos digitais do serviço de Gastroenterologia e Endoscopia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, do ano de 2005 a 2019. Foram excluídos 28 pacientes, dos quais, 2 evoluíram para o óbito, 16 perderam o seguimento ambulatorial e 10 por falta de informações relevantes e/ou por idade abaixo de 18 anos. Os 268 pacientes selecionados foram divididos em dois grupos: um com diagnóstico com <60 anos (214 : 80%), sendo 118 (55%) com retocolite ulcerativa e 96 (45%) com doença de Crohn, e o outro com diagnóstico ≥60 anos (54 : 20%), sendo 40 (74%) com retocolite ulcerativa e 14 (26%) com DC. **Resultados:** No grupo de 60 anos ou mais, observou-se que, com relação a localização da retocolite ulcerativa, 17 (42,5%) apresentaram acometimento pancolônico e 23 (57,5%) acometimento segmentar. Quanto à doença de Crohn, o acometimento restrito ao cólon e o íleo-colônico apresentaram a mesma prevalência - 4 (28,5%) e 6 (43%) com localização ileal. Com relação ao comportamento da doença de Crohn, não houve diferença na prevalência entre as formas invasiva e não invasiva (7 casos - 50%). Trinta e seis (66,6%) apresentaram resposta endoscópica, dos quais 30 (83,3%) portadores de retocolite ulcerativa e 6 (16,7%) de doença de Crohn. No grupo com diagnóstico abaixo de 60 anos encontrou-se, com relação à localização na retocolite ulcerativa, 72 (61%) com pancolite e 46 (39%) com acometimento segmentar. Já nos pacientes com doença de Crohn, 37 (38,5%) ileíte, 42 (43,8%) com ileocolite e 21 (17,7%) restrito ao cólon. Com relação ao comportamento da doença, 33 (34,4%) apresentaram comportamento inflamatório e 63 (65,6%) a forma estenosante/penetrante. De todos pacientes deste grupo, 121 (56,5%) apresentaram resposta endoscópica, sendo 63 (52%) portadores de retocolite ulcerativa e 58 (38%) de doença de Crohn. **Conclusão:** A doença inflamatória intestinal é mais comum nos não idosos. A retocolite ulcerativa tem maior prevalência nos ≥60 anos e a doença de Crohn, nos <60 anos. O acometimento intestinal pela primeira foi menos extensa nos pacientes com ≥60 anos. Já na doença de Crohn, os idosos também apresentaram comprometimento intestinal mais limitado. Quanto ao comportamento desta, a forma invasiva foi mais comum nos não idosos e a forma inflamatória teve maior prevalência nos idosos. Em ambos os grupos a resposta endoscópica foi observada em mais de 50% dos pacientes, com prevalência maior nos idosos.

Descritores: Doenças inflamatórias intestinais; doença de crohn; proctocolite; endoscopia; colonoscopia.

ABSTRACT

Objective: To evaluate endoscopic characteristics of inflammatory bowel disease by comparing two distinct groups - elderly (≥ 60 years old) X non-elderly (<60 years old). **Methods:** Retrospective, observational, cross-sectional and comparative study, conducted on 296 patients with IBD, based on data collected from medical records and digital files of the Gastroenterology and Endoscopy service of the Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, from 2005 to 2019 We excluded 28 patients, of which 2 died, 16 lost outpatient follow-up and 10 due to lack of relevant information and / or age below 18 years. The 268 selected patients were divided into two groups: one diagnosed <60 years old (214: 80%), 118 (55%) with UC and 96 (45%) with CD, and the other diagnosed ≥ 60 years (54: 20%), 40 (74%) with RCU and 14 (26%) with CD. **Results:** In the group diagnosed at ≥ 60 , we saw that, with regard to the location of the UC, 17 (42.5%) had pancolonic involvement and 23 (57.5%) segmented involvement. As for CD, involvement restricted to the colon and ileocolonic had the same prevalence - 4 (28.5%) and 6 (43%) with ileal location. Regarding the behavior of CD, there was no difference in prevalence between invasive and non-invasive forms - 7 (50%). Thirty-six (66.6%) had an endoscopic response, 30 (83.3%) of whom had UC and 6 (16.7%) of CD. In the group with a diagnosis <60 years, we found 72 (61%) with pancolitis and 46 (39%) with segmental involvement in relation to the location in the UC. In patients with CD, 37 (38.5%) with ileitis, 42 (43.8%) with ileocolitis and 21 (17.7%) restricted to the colon. Regarding the behavior of the disease, 33 (34.4%) presented inflammatory behavior and 63 (65.6%) the stenosing / penetrating form. Of all patients in this group, 121 (56.5%) had an endoscopic response, with 63 (52%) having UC and 58 (38%) with CD. **Conclusion:** IBD is more common in non-elderly people, with UC having a higher prevalence in ≥ 60 years and CD in <60 years. Intestinal involvement by UC was less extensive in patients aged ≥ 60 years. In CD, the elderly also had more limited intestinal involvement. As for the behavior of CD, the invasive form was more common in the non-elderly and the inflammatory form had a higher prevalence in the elderly. In both groups, the endoscopic response was seen in more than 50% of patients, with a higher prevalence in the elderly.

Keywords: Inflammatory bowel diseases; crohn disease; proctocolitis; endoscopy; colonoscopy.

Correspondência:

Julia Ferraz Furtado
E-mail: juliaferraz5@hotmail.com
Data de submissão: 14/01/2021
Data de aceite: 01/10/2021

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 doença inflamatória intestinal (DII) é uma condição crônica, inflamatória do trato gastrointestinal (TGI) que demonstra incidência crescente nos últimos anos. Ela é representada principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU). De evolução crônica e etiopatogenia não totalmente conhecida, tais doenças apresentam sintomatologia variável com presença de complicações e tendem a prejudicar significativamente a qualidade de vida desses pacientes¹⁻².

A DC apresenta um acometimento transmural do intestino, desde a mucosa até a serosa, e pode afetar qualquer parte do TGI. O local mais comumente acometido é a região ileal e ileocecal. Os sintomas mais comuns são: fraqueza, diarreia, dor abdominal e perda ponderal. Alguns pacientes podem ser acometidos pela doença perianal, como fissuras, abscessos e fístulas. Já a RCU se manifesta como uma inflamação restrita à mucosa e submucosa do reto ao cólon. Tem como principais manifestações clínicas a hematoquezia, diarreia, tenesmo e dor abdominal²⁻³.

A etiologia da doença inflamatória intestinal ainda permanece pouco conhecida. Estudos evidenciam um conjunto de fatores que estão envolvidos e interligados na patogênese da doença, como a suscetibilidade genética, exposição ao meio ambiente, a flora intestinal, entre outros. Com relação à genética foram identificados mais de 100 genes que podem estar relacionados à manifestação da doença. Os fatores ambientais desempenham papel importante no desenvolvimento da DII, dentre os quais, o mais estudado é o tabagismo. Este é um fator que aumenta o risco para DC e contrariamente, é um fator protetor para RCU³⁻⁴.

A incidência e prevalência da RCU e da DC cresceram consideravelmente nos últimos anos e em diferentes lugares do mundo, o que sugere sua emergência como doença global^{1-2,5}. O pico de incidência da DC e da RCU ocorre com maior

frequência entre a segunda e quarta décadas de vida, porém existe um segundo pico, que ocorre após os 60 anos^{1-2,6-7}.

Aproximadamente 10 a 30% dos pacientes com DII têm idade ≥ 60 anos, sendo que 10 a 15% foram diagnosticados depois dos 60 anos. A incidência de DII diminui a cada década subsequente após os 60 anos, com 65% dos idosos com DII diagnosticados entre 60 e 70 anos, 25% com diagnóstico entre 70 e 80 anos e 10% após 80 anos de idade⁸⁻¹⁰.

O aumento da incidência em pacientes idosos tem sido descrito em aproximadamente 10-20% e espera-se que a taxa aumente ainda mais com o envelhecimento populacional. Como a DII é uma afecção crônica, incurável e com baixa mortalidade, há o aumento da prevalência na população idosa. Dados populacionais no Canadá indicam que a prevalência de DII entre pessoas com 60 anos ou mais aumentará de 976 casos por 100.000 indivíduos em 2018 para 1370 por 100.000 até 2030^{7,11-13}.

O diagnóstico da DII na população de idade mais avançada é feito da mesma forma que nas outras faixas etárias, porém, torna-se mais difícil devido aos sintomas mais indolentes, a presença de comorbidades, polifarmácia, o declínio cognitivo e a quadros que mimetizam a DII e que são mais comuns nos pacientes idosos. Desses quadros pode-se citar a colite isquêmica, colite por anti-inflamatórios, colite microscópica, neoplasia e diverticulite^{7,14-16}. Devido aos fatores mencionados, a exposição da DII em idade avançada pode atrasar ou tornar o diagnóstico desafiador.

Ambos os espectros da DII são classificados conforme a classificação de Montreal, a qual engloba idade ao diagnóstico, localização e comportamento na DC; e extensão e severidade, no caso da RCU. A população mais jovem apresenta um padrão de acometimento mais heterogêneo e difuso em relação aos idosos, bem como um comportamento/severidade maior⁴.

A DC de início mais tardio tende a ter acometimento restrito ao cólon, comportamento mais inflamatório e menos doença penetrante/fistulizante e perianal, enquanto a RCU se apresenta mais em cólon esquerdo e com uma apresentação menos severa^{7,9,11,15,17}.

O curso das DII geralmente é flutuante com períodos de remissão e reativação⁴. Porém, a evolução no idoso tende a ser não progressiva, sem novos eventos com o passar do tempo e com menos manifestações extraintestinais. Porém, a gravidade da recorrência nos idosos é maior, tanto que o risco de hospitalização na RCU aumenta nessa população^{7,9,13,17}.

Ananthkrishan et al¹⁸, em 2016, após uma revisão sistemática com 43 estudos, evidenciaram que os pacientes com DC de início mais tardio tinham maior probabilidade de apresentar doença colônica e comportamento inflamatório e eram menos propensos a ter doença penetrante ou envolvimento perianal. Pacientes com RCU mais tardia apresentavam mais frequentemente colite esquerda.

A DII com acometimento colônico de tempo prolongado, 8 a 10 anos de evolução, está relacionada ao aumento do risco de câncer colorretal (CCR) e a idade avançada, ao diagnóstico, parece aumentar esse risco, porém o rastreamento não difere dos pacientes mais jovens com DII. Por isso, é preciso ponderar os riscos e benefícios do procedimento colonoscópico, levando em consideração a gravidade da doença e a expectativa de vida do paciente^{4,7-9,12,16}.

Quanto às alterações endoscópicas, a fase inicial da DC é fortemente marcada por uma hipertrofia da mucosa e submucosa com perda do padrão das pregas transversas normais e surgimento de pequenas áreas de ulceração hemorrágica que, com o tempo, transformam-se em fissuras. Na fase crônica da doença, a mucosa intestinal apresenta um padrão em pedra de calçamento, resultante de uma combinação de edema da submucosa e úlceras fissuradas interconectantes. Também pode haver formação

de pseudopólipos inflamatórios. Áreas saudáveis do intestino podem estar presentes entre os segmentos comprometidos.

Já na RCU o exame macroscópico revela uma inflamação idiopática que acomete especificamente o colo e o reto, com prevalência de 40% a 50% limitada ao retossigmóide, com possível extensão da doença por todo o colo. A aparência da mucosa varia a depender da extensão da atividade da doença. A inflamação causa rubor e granulações na mucosa. Úlceras profundas podem ser vistas na doença fulminante e na colite indeterminada. Além desses achados, podem surgir pólipos inflamatórios não neoplásicos como resultado da ulceração da mucosa adjacente e da formação de tecido de granulação.

Quanto ao tratamento, é necessária uma avaliação clínica, laboratorial e de imagem da inflamação intestinal, independente da idade de diagnóstico. A escolha é baseada no curso, extensão e localização da doença, bem como na presença ou não de manifestações extraintestinais. Das estratégias utilizadas podemos citar o “*set up*” – usada nas doenças consideradas leves, Inicia-se com aminossalicilatos e/ou corticoides e avança-se para imunomodulador e/ou imunobiológico conforme a resposta clínica. A outra estratégia “*top down*” é uma opção de tratamento indicado para as formas moderadas a graves. Inicia-se a terapia já com imunossupressor e/ou imunobiológico^{10,19}.

Conforme o risco aumentado de efeitos colaterais com uso dessas drogas e pela tendência ao curso clínico mais brando, a estratégia “*set up*” tende a ser mais utilizada na população idosa^{9-10,14,19}.

Pelo citado anteriormente quanto à apresentação, evolução e tratamento da DII, Mañosa et al., realizaram um estudo de caso-controlado que evidenciou que, entre os pacientes com RCU, os casos de início em idosos tiveram

uma proporção menor de doença extensa (33% vs 39%; $P < 0,0001$).

Na DC, nos casos de início acima dos 60 anos houve maior taxa de padrão de estenose (24% vs 13%; $P < 0,0001$) e de localização exclusiva do cólon (28% vs 16%; $P < 0,0001$), enquanto padrão penetrante (12% vs 19%; $P < 0,0001$) foi significativamente menos frequente. Com base nesses resultados pode-se concluir que a DII do idoso apresenta características específicas²⁰.

A mortalidade em pacientes portadores de DC é ligeiramente maior que a da população geral e parece ser ainda mais alta quando diagnosticada em pacientes mais idosos. Já na RCU não foi evidenciada essa correlação, e o risco de morte é igual das pessoas livres de doença, independentemente da idade^{4,7-8}.

Enfim, é cada vez mais reconhecido que a apresentação clínica e endoscópica, história natural da doença e o manejo do tratamento é distinto na população idosa com DII. À medida que a incidência de DII em idosos continua a aumentar e a população envelhece, o entendimento quanto a apresentação clínica e endoscópica, diagnóstico, evolução e manejo desse grupo único de pacientes se tornará mais importante ao longo do tempo.

O Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE -FMO, São Paulo, é um hospital de referência na atenção ao idoso e também no diagnóstico e tratamento da doença inflamatória intestinal. Por este motivo, o interesse em comparar as características endoscópicas da doença inflamatória intestinal em idosos e não idosos.

OBJETIVOS

Objetivo primário: O presente estudo teve como objetivo realizar estudo comparativo entre os achados endoscópicos na DII em pacientes idosos (≥ 60 anos) e pacientes

não idosos (< 60 anos) do ambulatório de Gastroenterologia e Endoscopia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE -FMO, São Paulo, através da coleta de dados de prontuários e dos arquivos digitais dos exames endoscópicos.

Objetivos secundários: O estudo tem como objetivo secundário avaliar a prevalência de DII e dos seus subtipos em cada um dos grupos, bem como as características endoscópicas de cada grupo – localização e comportamento da DII e remissão endoscópica da mesma, após tratamento adequado.

MÉTODOS

Foram analisados 296 pacientes com DII a partir de dados coletados de prontuários e arquivos digitais do serviço de Gastroenterologia e Endoscopia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE -FMO, São Paulo, do ano de 2005 a 2019. Foram excluídos 28 pacientes, 2 evoluíram para o óbito, 16 perderam seguimento ambulatorial e 10 por falta de informações relevantes e/ou por idade abaixo de 18 anos. Os 268 pacientes selecionados foram divididos em dois grupos: um com diagnóstico com < 60 anos (214 : 80%), dos quais 118 (55%) com RCU e 96 (45%) com DC, e o outro com diagnóstico ≥ 60 anos (54 : 20%), divididos em 40 (74%) com RCU e 14 (26%) com DC.

Os critérios de inclusão foram: Idade > 18 anos; diagnóstico firmado de DII, tanto RCU quanto DC, baseado em critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos; acompanhamento regular nos ambulatórios de DII e resultado de colonoscopia de diagnóstico ou próxima ao diagnóstico.

Os critérios de não inclusão foram: Idade ≤ 18 anos; sem comprovação diagnóstica de DII; falta de acompanhamento ambulatorial regular e pacientes sem resultado de colonoscopia realizada próxima ao diagnóstico.

Trata-se de estudo retrospectivo, observacional, transversal e comparativo a partir de dados coletados de prontuários da Gastroclínica e dos arquivos digitais dos exames endoscópicos. Foram avaliados dados de pacientes diagnosticados com DII do ano de 2005 até 2019. A partir dessas informações foram recrutados os pacientes com diagnóstico de DII dos ambulatórios do serviço de Gastroenterologia e do serviço de Endoscopia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo e dividimos conforme a idade ao diagnóstico - ≥ 60 anos e < 60 anos. Os pacientes foram selecionados pelo sistema de dados do hospital a partir da classificação CID 10. Foram utilizados os CIDs: *K50, K50.0, K50.1, K50.8, K50.9, K51, K51.0, K51.1, K51.2, K51.3, K51.5, K51.8, K51.9*. Foram avaliados os aspectos referentes à idade ao diagnóstico, localização e comportamento endoscópico relacionados a DII e resposta endoscópica ao tratamento.

Utilizou-se a classificação de Montreal tanto para portadores de DC quanto de RCU, a qual foi apresentada em 2005 no Congresso Mundial de Gastroenterologia. Ela atualizou a classificação fenotípica das DII, classificando a DC de acordo com 3 parâmetros principais: idade no momento do diagnóstico, localização da doença e comportamento da doença. Em relação a RCU classificou-se os pacientes de acordo com a idade ao diagnóstico e localização da doença²¹.

A remissão endoscópica na RCU foi classificada de acordo com a classificação de Mayo. Em virtude da baixa utilização da classificação do CDEIS nos exames endoscópicos, não foi possível analisar com precisão remissão endoscópica na doença de Crohn.

A análise exploratória dos dados foi realizada através do programa Excel Microsoft Office. Utilizou-se o teste qui-quadrado e valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS

Os 268 pacientes selecionados foram divididos em dois grupos: um com diagnóstico com < 60 anos (214 : 80%), dos quais 118 (55%) com RCU e 96 (45%) com DC, e o outro com diagnóstico ≥ 60 anos (54 : 20%), dos quais 40 (74%) com RCU e 14 (26%) com DC.

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos 254 pacientes com doença inflamatória intestinal incluídos no estudo.

Característica	N = 268
Doença inflamatória intestinal, n (%)	
Idade ao diagnóstico	
→ Antes dos 60 anos	214 (80)
→ Com 60 anos ou mais	54 (20)
Doença inflamatória intestinal, n (%)	
Doença de Crohn	
→ Antes dos 60 anos	96 (45)
→ Com 60 anos ou mais	14 (26)
Retocolite ulcerativa	
→ Antes dos 60 anos	118 (55)
→ Com 60 anos ou mais	40 (74)

No grupo com diagnóstico aos ≥ 60 , observou-se que, com relação à localização da RCU, 17 (42,5%) apresentaram acometimento pancolônico e 23 (57,5%) acometimento segmentar. Quanto à DC, o acometimento restrito ao cólon e o ileocolônico apresentaram a mesma prevalência - 4 (28,5%) e 6 (43%) com localização ileal. Com relação ao comportamento da DC, não houve diferença na prevalência entre as formas invasiva e não invasiva - 7 (50%).

No grupo com diagnóstico < 60 anos encontrou-se, com relação à localização, na RCU, 72 (61%) com pancolite e 46 (39%) com acometimento segmentar. Já nos pacientes com DC, 37 (38,5%) com ileíte, 42 (43,8%) com ileocolite e 21 (17,7%) restrito ao cólon. Com relação ao comportamento da doença, 33 (34,4%) apresentaram comportamento inflamatório e 63 (65,6%) a forma estenosante/penetrante.

Dos 214 pacientes com diagnóstico antes dos 60 anos, 121 (56,5%) apresentaram

resposta endoscópica, sendo 63 (52%) portadores de RCU e 58 (48%) de DC. Já no grupo dos idosos, 36 (66,6%) apresentaram resposta endoscópica, sendo 30 (83,3%) portadores de RCU e 6 (16,7%) de DC.

DISCUSSÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma desordem inflamatória do TGI considerada como patologia crônica e que engloba a RCU e a DC. Quanto à etiologia e patogênese, ambas permanecem pouco conhecidas, mas acredita-se que são resultantes da combinação de fatores genéticos, ambientais e resposta imune anormal do intestino⁴⁻⁵.

Embora a incidência da DII apresente-se estável nos países desenvolvidos, a prevalência mantém-se em curva ascendente. Nos países em desenvolvimento, a incidência da DII vem crescendo de modo significativo^{1,3-4}. O aumento da incidência da DII em pacientes idosos (≥ 60 anos) tem sido descrito e é de aproximadamente 10-20%. Espera-se que essa taxa aumente ainda mais com o envelhecimento populacional^{7,17,21}.

A apresentação da doença em idade avançada também pode atrasar ou tornar o diagnóstico desafiador devido ao acúmulo de comorbidades que mimetizam a doença inflamatória intestinal. A identificação de pacientes com doença mais agressiva é particularmente importante no grupo de idosos, pois os mesmos têm maior risco de desenvolver efeitos adversos à terapia oferecida, apresentar resposta inferior ao tratamento clínico e maior risco ao tratamento cirúrgico²⁰.

Segundo dados da literatura, a prevalência é de 10 a 15% de DII diagnosticada aos 60 anos ou mais, com DC e RCU representando 47 e 63%, respectivamente. Entre os menores de 60 anos, a literatura mostra que 62% têm DC e 42% têm RCU. Neste

estudo, a RCU foi mais comum em ambos os grupos, diferindo da literatura. Porém, foi mais provável nos pacientes com 60 anos ou mais, bem como a DC foi para o grupo com menos de 60 anos. Estes últimos dados vão de encontro com a literatura, e têm significância estatística ($p=0,01$).

A população mais jovem apresenta um padrão de acometimento mais heterogêneo e difuso, bem como um comportamento/severidade mais intenso⁴. A DC de início mais tardio tende a ter acometimento restrito ao cólon e apresenta com maior frequência comportamento inflamatório e em menor número doença penetrante/fistulizante e perianal. A RCU apresenta o acometimento mais em cólon esquerdo e com uma apresentação menos severa. Os dados citados anteriormente foram semelhantes aos observados no estudo feito por Ananthakrishnan et al. que evidenciaram que os pacientes com DC de início mais tardio tinham maior probabilidade de apresentar doença colônica e comportamento inflamatório e eram menos propensos a ter doença penetrante ou envolvimento perianal. Pacientes com RCU mais tardia apresentavam acometimento maior da colite no lado esquerdo^{7,9, 11-15, 17-18}.

Com relação à localização da RCU, no grupo com diagnóstico aos ≥ 60 anos vimos que, a colite segmentar foi mais frequente (colite esquerda e retite) representando 57,5%, enquanto pancolite estava presente em 42,5%. Nos menores de 60 anos foi observado maior acometimento pancolônico - 61%, e colite segmentar representou 39%. Sendo assim, as estatísticas do estudo em questão corroboram os achados da literatura, com significância estatística ($p=0,04$).

Quanto à DC, os idosos apresentaram igual prevalência do acometimento restrito ao cólon e o íleo-colônico - 4 (28,5%) e a localização ileal foi a mais comum - 6 (43%). Com relação ao comportamento da DC também não houve

diferença entre a forma inflamatória e a forma invasiva - 7 (50%). No grupo com diagnóstico <60 anos encontrou-se, com relação à localização na DC, 37 (38,5%) com ileíte, 42 (43,8%) com ileocolite e 17 (17,7%) restrito ao cólon. Com relação ao comportamento da doença, 33 (34,4%) apresentaram comportamento inflamatório e 63 (65,5%) a forma estenosante/penetrante. Os dados do estudo seguem a estatística da literatura quanto à localização da DC, com a afecção em ≥ 60 anos apresentando maior probabilidade de comprometimento menos extenso, porém não houve significância estatística ($p=0,47$). Já quando avaliou-se o quesito comportamento, os dados obtidos diferem dos da literatura, com a doença em ≥ 60 anos não apresentando diferença entre comportamento invasivo e inflamatório. Entretanto, quando comparados os dois grupos, percebe-se que o curso

inflamatório é mais provável nos idosos do que nos não idosos, porém sem significância estatística ($p=0,25$).

Dos 214 pacientes com DII diagnosticada antes dos 60 anos, 121 (56,5%) tiveram resposta endoscópica, sendo 63 (52%) portadores de RCU e 58 (48%) portadores de DC. No grupo dos idosos, 36 (66,6%) tiveram resposta endoscópica, sendo 30 (83,3%) portadores de RCU e 6 (16,7%) portadores de DC. Ambos os grupos obtiveram mais resposta endoscópica quando comparada a falta de remissão. Entretanto, o grupo ≥ 60 anos apresentou maior prevalência, porém sem significância estatística ($p=0,21$).

Não encontrou-se dados na literatura que discute especificamente resposta endoscópica em pacientes idosos.

CONCLUSÃO

A DII é mais comum nos não idosos, com maior prevalência de RCU nos ≥ 60 anos e DC nos <60 anos.

O acometimento intestinal pela RCU foi menos extenso nos pacientes com ≥ 60 anos. Já na DC, apesar de não ter tido diferença significativa entre os grupos, os idosos também apresentaram um comprometimento intestinal mais limitado.

Quanto ao comportamento da DC, apesar de não ter tido diferença significativa entre os grupos, a forma invasiva foi mais comum nos não idosos e a forma inflamatória teve maior prevalência nos idosos.

Em ambos os grupos a resposta endoscópica foi vista em mais de 50% dos pacientes, sendo a prevalência maior nos idosos, porém sem significância estatística.

REFERÊNCIAS

1. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(12):22529-542.
2. Peppercorn MA, Cheifetz AS. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease [Internet]. UpToDate, 2018. [cited 2021 Ago 26]. Available from: <<https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease>>.
3. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(1): 91-99.
4. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008; 57(10):1386-92.
5. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and

- prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142(1):46-54.
6. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015; 50(8):942-51.
7. Butter M, Weiler S, Biedermann L, Scharl M, Rogler G, Bischoff-Ferrari HA, Misselwitz B. Clinical manifestations, pathophysiology, treatment and outcome of inflammatory diseases in older people. *Maturitas*. 2018; 110:71-78.
8. Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1(4):307-16
9. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(12):720-27.
10. He W, Goodkind D, Kowal P. U.S. Census Bureau, International Populations Reports, P95/16-1, an aging world: 2015. Washington: U.S. Government Publishing Office; 2016.
11. Everhov AH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Söderling J, et al. Incidence and treatment of patients diagnosed with inflammatory bowel diseases at 60 years or older in Sweden. *Gastroenterology*. 2018; 154(3): 518-28.
12. Jeuring SF, Heuvel TR, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE, et al. Epidemiology and long-term outcome of inflammatory bowel disease diagnosed at elderly age—an increasing distinct entity? *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(6):1425-34.
13. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology*. 2019; 156(5):1345-53.
14. Val J H. Old-age inflammatory bowel disease onset: a different problem? *World J Gastroenterol*. 2011; 17(22): 2734-39.
15. Ha CY, Katz S. Clinical outcomes and management of inflammatory bowel disease in the older patient. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15(2):310-14.
16. Taleban S. Challenges in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease in the elderly. *Curr Treat Options Gastro*. 2015; 13(3):275-86.
17. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut*. 2014; 63(3):423-32.
18. Ananthakrishnan AN, Shi HY, Tang W, Law CC, Sung JJ, Chan FK, Ng SC. Systematic review and meta-analysis: phenotype and clinical outcomes of older – onset inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis*. 2016; 10(10):1224-36.
19. Ruel J, Ruane D, Mehandru S, Gower-Rousseau C, Colombel JF. IBD across the age spectrum: is it the same disease? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(2):88-98.
20. Mañosa M, Calafat M, Francisco R, Garcia C, Casanova MJ, Huelín P, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(5):605-14.
21. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55(6):749-53.

Correlação entre o resultado histopatológico da biópsia e o da exérese de zona de transformação por cirurgia de alta frequência para prevenção do câncer de colo do útero

Correlation between the histopathological result of the biopsy and the excision of the transformation zone by high-frequency surgery for the prevention of cervical cancer

Isadora Taamy Bazani¹, Daniela Sayumi Tsuchiya¹, Ilzo Vianna Junior¹, Maria Lucia de Martins Iglesias¹, Ana Maria Gomes Pereira¹
Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivos: Comparar os resultados histológicos da biópsia com os da peça cirúrgica da exérese da zona de transformação, e os resultados citológicos com os resultados histológicos para avaliar a utilização da exérese de zona de transformação por cirurgia de alta frequência na prevenção do câncer de colo uterino. **Métodos:** Foram avaliadas pacientes submetidas a exérese de zona de transformação por cirurgia de alta frequência no serviço de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, HSPE-FMO, São Paulo, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018. Para análise estatística foi utilizado programa Epi Info 7 e Real Statistics 2021©, e conduzido teste de concordância (coeficiente kappa). **Resultados:** Verificou-se que dos 101 casos estudados, a avaliação histológica da biópsia e da exérese da zona de transformação apresentou lesão de mesmo grau em 45 pacientes (44,55%). Em 31 (30,69%) a lesão encontrada na exérese da zona de transformação foi menos grave, do que a encontrada na biópsia. Entre elas, 13 pacientes cursaram com o desaparecimento total da lesão. Em 25 pacientes (24,75%) a lesão encontrada na exérese da zona de transformação foi mais grave, do que a encontrada na biópsia, e diagnosticados 2 casos de carcinoma invasor (uma paciente com biópsia prévia de NIC2 e uma de NIC 3). Dentre as 13 pacientes submetidas a exérese de zona de transformação por cirurgia de alta frequência com biópsia prévia negativa ou compatível com NIC 1, 8 pacientes (61,54%) apresentaram NIC 2 e NIC 3 na peça da exérese de zona de transformação. **Conclusão:** Este estudo mostra que, apesar da fraca concordância absoluta entre os resultados histológicos da biópsia dirigida e da exérese de zona de transformação por cirurgia de alta frequência, e da boa acurácia da biópsia para a detecção de lesões precursoras, a realização da exérese de zona de transformação em pacientes submetidas a biópsia prévia complementa a terapêutica na maioria dos casos, principalmente quando a biópsia for compatível com lesão de alto grau ou quando houver discordância cito-histológica entre a colpocitologia oncótica e a biópsia.

Descritores: Neoplasias do colo do útero; excisão de zona de transformação; cirurgia de alta frequência; colpocitologia; colposcopia; biópsia/resultados histológicos.

ABSTRACT

Objective: To correlate the findings between Pap smear and LLETZ, and between colposcopically directed biopsy and LLETZ to evaluate the use of Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ) as prevention to cervical cancer. **Methods:** 101 women who underwent LLETZ from January 2014 to December 2018 were evaluated. For statistical analysis, we used Epi Info 7 program to analyze kappa agreement coefficient. **Results:** Among 101 women studied, LLETZ presented the same grade of lesion as the biopsy in 45 patients (44,55%). In 31 patients (30,69%) LLETZ lesion presented a lower grade and no residual disease was found in 13 patients. However, LLETZ lesion presented a higher grade in 25 cases (24,75%) and 2 of them were an invasive carcinoma. Among 13 women who underwent LLETZ with a previous biopsy suggestive of cervicitis or CIN 1, 61,54% had CIN 2 or 3 in the LLETZ. **Conclusion:** This study shows that despite the slight correlation between histological findings from LLETZ and directed biopsy, and biopsy high accuracy to detect precursor lesions; use of LLETZ after directed biopsy usually complements the treatment, especially if used when high-grade lesions results or pathological discrepancy between Pap smears and biopsies are found.

Keywords: Uterine cervical neoplasms; excision, transformation zone (LLETZ); high-frequency, surgery; colposcopy; colpocytology; biopsy/histological results.

Correspondência:

Isadora Taamy Bazani
E-mail: isabazani@gmail.com
Data de submissão: 08/01/2021
Data de aceite: 13/10/2021

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

Com 604.127 novos casos em 2020 no ano de 2020 no mundo, o câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres. Ele foi responsável por 341.831 óbitos nesse ano, sendo a terceira causa mais frequente de morte por câncer em mulheres¹. No Brasil, em 2020, eram esperados 16.710 casos novos, com um risco estimado de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres. É a terceira localização primária de incidência e a quarta de mortalidade por câncer em mulheres no país, sem considerar tumores de pele não melanoma². Em 2019, ocorreram 6.596 óbitos por esta neoplasia no Brasil, o que representa uma taxa ajustada de mortalidade por este câncer de 5,75/100 mil mulheres no país³.

As taxas de incidência estimadas e de mortalidade, no Brasil, apresentam valores intermediários em relação aos países em desenvolvimento, porém são elevadas quando comparadas às de países desenvolvidos com programas de detecção precoce bem estruturados¹. Segundo o Globocan, cerca de 85% dos casos de câncer do colo do útero ocorrem nos países menos desenvolvidos e a mortalidade por este câncer varia em até 18 vezes entre diferentes regiões do mundo, com taxas de menos de 2 por 100.000 mulheres, na Ásia Ocidental e de 27,6 na África oriental¹.

O câncer do colo do útero está associado à infecção persistente por subtipos oncogênicos do vírus HPV (papilomavírus humano), especialmente HPV-16 e HPV-18, responsáveis por cerca de 70% dos cânceres cervicais⁴⁻⁶.

A infecção pelo HPV é muito comum. Estima-se que cerca de 80% das mulheres sexualmente ativas irão adquiri-la ao longo de suas vidas. Aproximadamente 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, sendo que 32% estão infectadas pelos subtipos 16, 18 ou ambos⁷.

Comparando-se o dado apontado inicialmente, conclui-se que o câncer é um

desfecho raro, mesmo na presença da infecção pelo HPV, ou seja, a infecção pelo HPV é um fator necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento do câncer cervical uterino⁵.

Além de aspectos relacionados à própria infecção pelo HPV (subtipo e carga viral, infecção única ou múltipla), outros fatores ligados à imunidade, à genética e ao comportamento sexual parecem influenciar os mecanismos ainda incertos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão para lesões precursoras ou câncer. Desta forma, o tabagismo, a iniciação sexual precoce, a multiplicidade de parceiros sexuais, a multiparidade e o uso de contraceptivos orais são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do colo do útero^{5,8}. A idade também interfere nesse processo. A maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente⁹.

Na maioria das vezes a infecção cervical pelo HPV é transitória e regride espontaneamente, entre seis meses a dois anos após a exposição^{6,8-9}. No pequeno número de casos nos quais a infecção persiste e, especialmente, é causada por um subtipo viral oncogênico, pode ocorrer o desenvolvimento de lesões precursoras, cuja identificação e tratamento adequado possibilita a prevenção da progressão para o câncer cervical invasivo¹⁰.

Nesse contexto, para uniformizar as lesões epiteliais escamosas HPV-induzidas do trato anogenital inferior foi criada uma nova terminologia diagnóstica preconizada pelo Projeto LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*) de 2012. Nela, são utilizadas duas categorias que refletem as categorias biológicas das lesões morfológicas HPV-induzidas: (1) lesão intraepitelial escamosa de baixo grau - LIEBG - infecção produtiva de partículas virais, de menor risco biológico - na qual geralmente pode se observar células proliferantes sem atipias significativas acometendo o terço

basal do epitélio, associadas à maturação com numerosas células exibindo atipias coilocitóticas nas camadas mais superficiais, sem atividade mitótica na metade superficial do epitélio; e (2) lesão intraepitelial escamosa de alto grau - LIEAG - lesão proliferativa de células epiteliais relacionada a infecção transformante neoplásica, de maior risco biológico - caracterizada geralmente por marcante proliferação de células com maior desorganização, perda de polaridade, atipias e atividade mitótica significativas, já acometendo o terço médio ou a metade superficial do epitélio e podendo ocupar toda a sua espessura, associadas a perda de maturação epitelial e a atipias coilocitóticas menos extensas ou mesmo não detectáveis¹¹.

Com a finalidade de realizar uma correlação com a terminologia diagnóstica de neoplasia intraepitelial cervical (NIC-) universalmente utilizada (Richart, 1967), inclui-se entre parênteses o termo NIC-1 nos casos de LIEBG e os termos NIC-2/3 ou NIC-3 nos casos de LIEAG¹¹.

Em lesões classificadas como NIC-2 (particularmente NIC 2, com dificuldade de distinção entre LIEBG e LIEAG, considerada como categoria de significado biológico mais incerto), estaria indicado estudo imuno-histoquímico complementar com p16, na tentativa de uma melhor avaliação de seu risco biológico¹¹.

O declínio na incidência do câncer invasivo do colo do útero em países desenvolvidos pode ser atribuído principalmente ao aumento na detecção e tratamento das lesões precursoras. Isto é alcançado mediante exames preventivos de colpocitologia oncológica (CO) seguido de colposcopia com biópsia dirigida nas pacientes com exames alterados^{6,12}. Firmado o diagnóstico, o tratamento destas lesões se faz preferencialmente por exérese da zona de transformação (EZT). A EZT permite que se faça o diagnóstico histológico concomitante ao tratamento, o que não acontece com os

métodos destrutivos locais. A técnica de EZT por cirurgia de alta frequência (CAF) com alça é uma alternativa. Quando comparada com a conização a frio, tem a vantagem de poder ser realizada em ambulatório, sob anestesia local e com menos sangramento. O tratamento excisional da lesão cervical pode ser realizada na primeira consulta ou após o resultado histopatológico de biópsia dirigida. A opção entre realizar a excisão da lesão cervical com ou sem biópsia prévia (*see and treat*) depende de vários fatores, sendo os mais importantes a idade da paciente, a gravidade do resultado citológico, a disponibilidade da colposcopia e a facilidade na aderência ao seguimento¹³⁻¹⁸.

OBJETIVOS

Com o objetivo de se avaliar a utilização da EZT por CAF na prevenção do câncer de colo uterino, elaborou-se este estudo com foco na correlação entre os resultados histológicos deste método com a biópsia dirigida prévia e na correlação entre os achados citológicos da CO com os resultados histológicos da EZT.

METÓDOS

Realizou-se um estudo observacional, retrospectivo, transversal, no Setor de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, Brasil.

As informações foram coletadas de um banco de dados próprio do setor de PTGI, no qual foram incluídas pacientes submetidas a exérese de zona de transformação (EZT) por Cirurgia de Alta Frequência (CAF) entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018 no setor de PTGI.

Foram coletados os resultados e para caracterizar a amostra foram pesquisadas as seguintes informações epidemiológicas: idade, cor, data da última menstruação (DUM) ou estado menopausal, número de gestações, tabagismo, idade do início da atividade sexual (sexarca precoce ≤ 15 anos segundo a Federação

Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO) e presença de vida sexual ativa no momento do exame.

As pacientes incluídas chegaram ao serviço de PTGI com resultado de colpocitologia oncótica (CO) coletadas no próprio serviço ou em laboratório externo. Os resultados citológicos foram descritos conforme a Classificação Citológica Brasileira - 2006, porém para possibilitar a análise dos dados foram subdivididos em: negativo, baixo grau e alto grau.

Todas as pacientes foram submetidas a colposcopia no serviço com aplicação de ácido acético 3% e lugol, sendo realizada biópsia dirigida. Os achados colposcópicos foram descritos segundo a nomenclatura da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia - IFCPC de 2011.

Posteriormente ao resultado da avaliação histopatológica (de acordo com a classificação histológica de Richart - 1967), a EZT por CAF foi indicada devido ao resultado anatomopatológico da biópsia compatível com lesão de alto grau ou à presença de discordância cito-histológica entre a CO e a biópsia dirigida.

A EZT foi realizada no ambulatório de PTGI do HSPE, utilizando um gerador para cirurgia de alta frequência acoplado a um aspirador de vapores com filtro biológico, após bloqueio anestésico com infiltração de 1 ml de lidocaína a 2% aplicada nos quatro quadrantes do colo uterino.

O produto da EZT foi avaliado pelo Setor de Patologia do HSPE para análise e confirmação histopatológica, e foi utilizado no laudo a Classificação de Richart (1968), onde também foram avaliados dados como margens cirúrgicas (livres ou comprometidas), extensão glandular e medidas da peça.

Todos os resultados histológicos foram adaptados à nova terminologia LAST como: cervicite crônica = negativo; NIC 1 = lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG); NIC 2,

NIC2/3 ou NIC 3 = lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG); ou carcinoma invasor.

Os dados foram registrados em planilha de Excel® e foram conduzidas análises estatísticas através dos programas Epi Info 7 e Real Statistics 2021©. Os dados contínuos estão apresentados em média e desvio padrão ou mediana e quartis a depender da normalidade de sua distribuição. As variáveis categóricas são reportadas através de percentagens.

Foram conduzidos teste de concordância (coeficiente kappa, interpretando-se os resultados de acordo com a tabela 1, para realizar a comparação entre os resultados citológicos com os resultados histológicos da EZT, e entre os resultados histológicos da biópsia e da peça cirúrgica da EZT.

Tabela 1–Interpretação dos valores do coeficiente Kappa

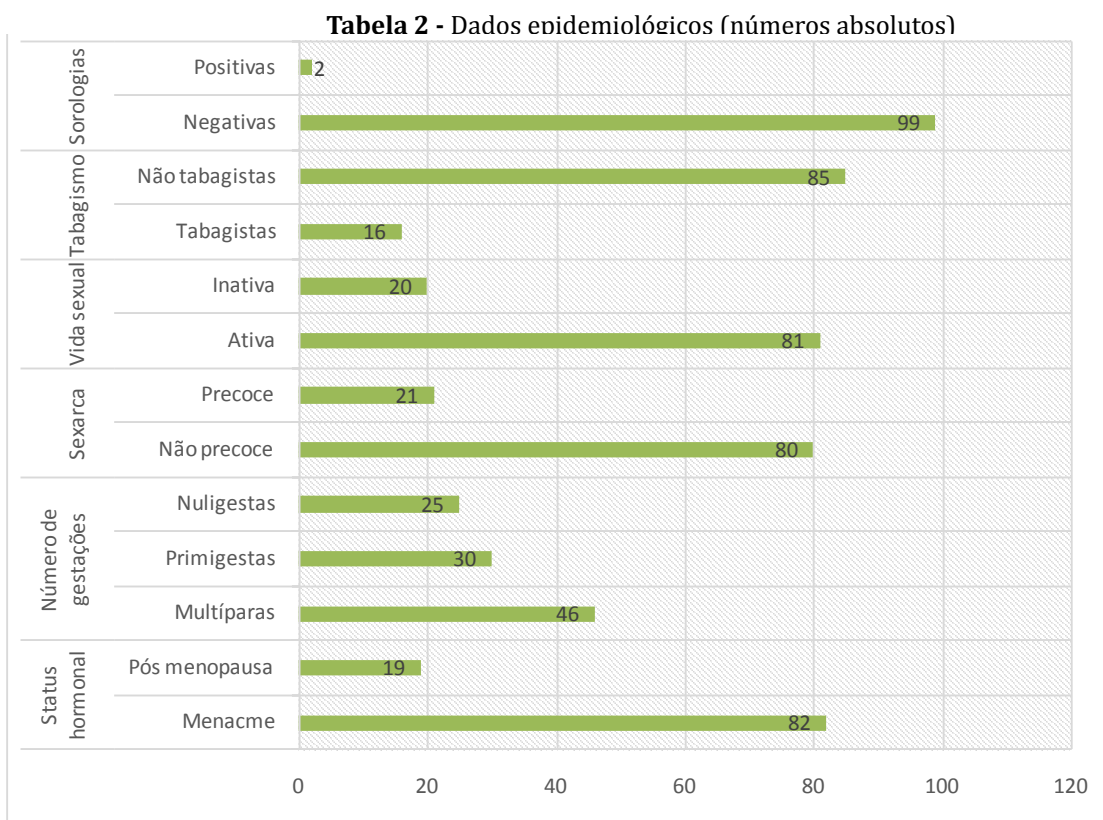
Valor de Kappa	Interpretação
Menor que zero	insignificante (<i>poor</i>)
Entre 0 e 0,2	fraca (<i>slight</i>)
Entre 0,21 e 0,4	razoável (<i>fair</i>)
Entre 0,41 e 0,6	moderada (<i>moderate</i>)
Entre 0,61 e 0,8	forte (<i>substantial</i>)
Entre 0,81 e 1	quase perfeita (<i>almost perfect</i>)

RESULTADOS

Foram incluídas 101 pacientes no estudo. A média de idade foi de 41,66 +- 11,70 anos. Delas, 5 apresentavam até 24 anos (4,95%), 74 entre 25 e 50 anos (73,27%) e 22 acima de 50 anos (21,78%).

Quanto à cor das pacientes, das 101 incluídas, 1 não quis se auto declarar. Das 100 que se auto declararam, 64 se disseram brancas (64%), 10 negras (10%), 25 pardas (25%) e 1 amarela (1%).

Os demais dados epidemiológicos coletados estão apresentados na tabela 2.



Os resultados citológicos apresentados foram subdivididos em negativo, baixo grau (LSIL e ASCUS) e alto grau (AGC, AGCH, ASCH, HSIL e AOIH). Assim, das 101 pacientes obteve-se 65 citologias de alto grau (64,35%), 22 de baixo grau (21,78%) e 14 negativas (13,86%). (Tabela 2)

Tabela 3 - Resultados da colpocitologia oncótica

CO	Frequência	Porcentagem
AGC	2	1,98%
AGCH	1	0,99%
AOIH	3	2,97%
ASCH	18	17,82%
HSIL	41	40,59%
ASCUS	14	13,86%
LSIL	8	7,92%
NEGATIVO	14	13,86%
Total	101	100,00%

--- Alto grau --- Baixo grau --- Negativo

Nos achados colposcópicos foram observadas alterações em 71 pacientes (70,29%), Entre elas, 63 casos (62,37%) mostraram epitélio acetobranco (EAB), divididas em 33 EAB tênue (32,67%) e 30 EAB denso (29,7%). Pontilhado foi observado em 6 pacientes (5,94%) 4 pontilhados finos (3,96%) e 2 pontilhados grosseiros (1,98%). Mosaico foi observado em 13 pacientes (12,87%), 11 mosaicos finos (10,89%) e 2 grosseiros (1,98%). (Figura 1). Contudo, analisando apenas os achados colposcópicos maiores, Notou-se que todas as pacientes com pontilhado grosseiro ou mosaico grosseiro apresentavam concomitantemente EAB denso, sendo assim apenas 30 pacientes (29,70%) realmente apresentavam achados colposcópicos maiores.



Figura 1 – Achados colposcópicos

Os resultados histopatológicos da biópsia prévia à EZT foram divididos entre negativos (cervicite crônica), lesões de baixo grau (NIC 1) e lesões de alto grau (NIC 2 e NIC 3). Assim, observou-se 6 resultados negativos (5,94%), 7 resultados de lesão de baixo grau (6,93%) e 88 resultados de lesões de alto grau (87,13%). (Tabela 4).

Tabela 4 – Resultados histopatológicos da biópsia

AP BIÓPSIA	Frequência	Porcentagem
CERVICITE CRONICA	6	5,94%
NIC 1	7	6,93%
NIC 2	55	54,46%
NIC 3	33	32,67%
Total	101	100,00%

--- Alto grau --- Baixo grau --- Negativo

Os resultados histopatológicos da EZT por CAF, também foram divididos entre negativos (cervicite crônica), lesões de baixo grau (NIC 1), lesões de alto grau (NIC 2 e NIC 3) e carcinoma invasivo. Foram registrados 14 resultados negativos (13,86%), 15 resultados de lesão de baixo grau (14,85%), 70 resultados de lesão de alto grau (69,30%) e 2 carcinoma invasivo (1,98%). (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados histopatológicos do EZT por CAF

AP EZT	Frequência	Porcentagem
CERVICITE CRONICA	14	13,86%
NIC 1	15	14,85%
NIC 2	27	26,73%
NIC 3	43	42,57%
CARCINOMA INVASIVO	2	1,98%
Total	101	100,00%

--- Alto grau --- Baixo grau --- Negativo --- Carcinoma invasivo

Os espécimes obtidos da EZT foram ainda avaliados quanto às margens cirúrgicas, e 67 apresentaram margens cirúrgicas livres (66,34%) e 34 margens comprometidas (33,66%).

Procedeu-se então, à correlação entre os resultados citológicos da CO e histológicos da EZT, com uso da classificação de negativo, baixo grau, alto grau ou carcinoma invasivo (Tabela 6). Observou-se que 63 pacientes (62,38%) apresentaram resultados concordantes entre os exames (pacientes em amarelo). Ainda vimos que, 14 pacientes (13,86%) apresentaram lesão menos grave na EZT do que nos achados citológicos e 24 (23,76%) apresentaram lesão mais grave na EZT do que na CO.

Sendo assim, a taxa de concordância absoluta entre os resultados foi razoável (coeficiente kappa=0,251).

Tabela 6 – Correlação entre o resultado citológico da CO e histológico da EZT

Histopatologia da EZT	CO			
	Negativo	Baixo Grau	Alto Grau	Total
Negativo	5	3	6	14
Baixo Grau	4	6	5	15
Alto Grau	5	13	52	70
Carcinoma invasivo	0	0	2	2
Total	14	22	65	101

Coeficiente de kappa = 0,251 (p=0,08)

Quando se compara os resultados do histopatológico da biópsia e da EZT por CAF através da classificação de Richart (Tabela 7), verifica-se que dos 101 casos, a avaliação histológica da EZT apresentou lesão de mesmo grau em 45 pacientes (44,55%). Em 31 (30,69%) a lesão encontrada na EZT foi menos grave do que a encontrada na biópsia, e 13 pacientes cursaram com o desaparecimento total da lesão. Porém em 25 (24,75%) a lesão encontrada na EZT foi mais grave do que a encontrada na biópsia. Foram diagnosticados 2 casos de carcinoma invasivo (uma paciente com biópsia prévia de NIC2 e uma de NIC 3).

Observou-se ainda que das 13 pacientes submetidas a EZT por CAF com biópsia prévia negativa ou compatível com NIC 1 (indicada devido à presença de discordância cito-histológica), 8 (61,54%) apresentaram NIC 2 ou NIC 3 na peça da EZT.

Desta forma, a taxa de concordância absoluta entre os resultados histológicos da biópsia e da EZT foi fraca (coeficiente de kappa = 0,204).

Tabela7 – Correlação entre o resultado histopatológico da biópsia e da EZT por CAF, pela Classificação de Richart-1967

Histopatologia da EZT por CAF	Histopatologia da Biópsia				
	Cervicite crônica	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Total
Cervicite crônica	1	2	10	1	14
NIC 1	1	1	12	1	15
NIC 2	2	2	18	5	27
NIC 3	2	2	14	25	43
Carcinoma invasivo	0	0	1	1	2
Total	6	7	55	33	101

Coeficiente de kappa = 0,204 (p=0,07)

Esses mesmos dados foram reavaliados (resultados do histopatológico da biópsia e da EZT por CAF) com uso da terminologia LAST (Tabela 8). Observou-se que agora, 64 pacientes (63,37%) apresentaram resultados histológicos concordantes (pacientes em amarelo), 11 pacientes (10,89%) apresentaram lesões mais graves na EZT que na biópsia (pacientes em vermelho) e 26 (25,74%) apresentaram lesão menos grave na EZT que na biópsia (pacientes em verde).

Com uma taxa de concordância absoluta entre os resultados histológicos da biópsia e da EZT manteve-se fraca (coeficiente de kappa= 0,03).

Tabela 8 – Correlação entre o resultado histológico da biópsia e da EZT por CAF, pela terminologia LAST.

Histopatologia da EZT	Histopatologia da biópsia			
	Negativo	LIEBG	LIEAG	Total
Negativo	1	2	11	14
LIEBG	1	1	13	15
LIEAG	4	4	62	70
Carcinoma invasivo	0	0	2	2
Total	6	7	88	101

Coeficiente de kappa = 0,03 (p=0,09)

DISCUSSÃO

A prevenção e o diagnóstico precoces correspondem às principais maneiras de se reduzir a morbidade e a mortalidade decorrentes das neoplasias, especialmente no câncer de colo de útero¹⁹.

O exame citopatológico apresenta alta especificidade quando utilizada em populações como método de triagem. A principal finalidade do método citológico é o rastreamento populacional das lesões intraepiteliais, as quais podem ser melhor definidas a partir de exame colposcópico e estudo histopatológico¹⁹.

Assim, ao se analisar a correlação entre os resultados citológicos com os resultados histológicos da EZT por CAF, obteve-se uma concordância razoável (Tabela 6). Com isso, vê-se a importância de que os exames citológicos de alto grau sejam sempre investigados minuciosamente, mesmo havendo discordância cito-histológica entre a CO e a biópsia dirigida. Pode-se ainda, inferir que a CO seja uma boa preditora do resultado esperado na EZT. Desta forma, isto eventualmente exige a necessidade

de uma biópsia prévia à EZT (“*see and treat*”)^{18,20}. Segundo Kuroki et al¹⁸ os resultados entre as pacientes submetidas a investigação em 3 etapas e aquelas em apenas 1 etapa mostraram-se semelhantes (25% e 20%, respectivamente). Já ao analisar-se a correlação entre o resultado histopatológico da biópsia dirigida e da EZT por CAF nota-se que, mesmo utilizando as diferentes terminologias como padrão de comparação (Richart e LAST), a concordância entre os resultados histológicos é fraca (Tabelas 7 e 8).

Porém, no primeiro tipo de classificação é importante salientar que resultados NIC 2 e NIC 3 são considerados discordantes. Entretanto, no âmbito clínico ambas as formas de lesões (precursoras), excluindo-se alguns casos específicos, devem ser tratadas e acompanhadas de maneira semelhante¹⁷.

Neste contexto, o uso da nova terminologia preconizada pelo Projeto LAST de 2012, que já vem sendo implantada no Brasil, mostra-se mais condizente com o manejo clínico adotado nas pacientes. Isso pode ser evidenciado pelo

aumento significativo do número de resultados histológicos concordantes com esta última terminologia, de 45 pacientes utilizando-se a Classificação de Richart para 64 pacientes utilizando-se a Terminologia LAST (aumento de 18,82%).

Ainda analisando a tabela 8, pode-se observar que 11 pacientes (10,89%) apresentaram lesões mais graves na EZT que na biópsia, o que melhorou a relevância clínica desses achados. Para apenas uma delas a biópsia foi negativa e a peça da EZT apresentou-se como lesão de baixo grau, o que clinicamente não traz impactos importantes no seu diagnóstico e, principalmente, alterações no plano terapêutico. Já 8 pacientes (7,92%) tinham biópsias prévias negativas ou de baixo grau, e apresentaram na EZT lesões de alto grau; e 2 pacientes (1,98%) com biópsias de alto grau foram diagnosticadas com carcinoma invasor. Isso talvez possa ser explicado, porque a biópsia dirigida não foi feita no local de maior significância da colposcopia, ou o material obtido não foi suficiente para detecção da lesão mais grave ou ainda por se tratar de uma lesão mais profunda não detectada pela colposcopia ou pela biópsia²¹.

Para estas pacientes a EZT por CAF foi essencial para o diagnóstico e adequado manejo das lesões apresentadas, uma vez que Massad et al²² referem que 50% das pacientes com biópsias dirigidas apresentando lesões de baixo grau irão apresentar lesões de alto grau na amostra de EZT, o que também é visto por Juliato et al²³, com uma taxa de 56%.

Vale ainda salientar, que das 13 pacientes submetidas a EZT por CAF devido a discordância cito-histológica nos exames iniciais, 8 pacientes (61,54%) apresentaram lesões de alto grau na peça da EZT, o que, segundo Matthews et al²⁴, mostra que a indicação de uma EZT diagnóstica deve ser levada em consideração nesses casos, visto a alta taxa de lesões de alto grau (66%) no resultado histopatológico final.

Todavia, também pode-se observar casos nos quais há o desaparecimento ou melhora das lesões detectadas pela biópsia. Neste estudo, 2 pacientes (1,98%) com lesões de baixo grau e 11 pacientes (10,89%) com lesões de alto grau apresentaram resultado da EZT negativo; e ainda 13 pacientes (12,87%) passaram de lesões de alto grau para lesões de baixo grau na EZT (delas 12 eram classificadas como NIC 2 e 1 era NIC 3, pela classificação de Richart).

Estes dados sugerem que a própria biópsia tenha sido capaz de remover a lesão em sua totalidade, que o trauma local promovido pela biópsia tenha estimulado a imunogenicidade local da paciente para auxiliar na regressão da lesão²² ou então, que houve uma superestimação da lesão pelo patologista utilizando-se a classificação de Richart.

Nestes casos, poder-se-ia interpretar que a EZT teria sido um procedimento excessivo para essas pacientes, porém de acordo com Massad et al²² apenas 9% das pacientes com algum tipo de lesão intraepitelial cursam com o desaparecimento completo da lesão em toda a zona de transformação. Assim não seria seguro garantir um rastreamento adequado apenas com a biópsia dirigida, principalmente para pacientes que apresentem lesões histológicas de alto grau. Todavia, utilizando-se a nova classificação LAST estes dados podem ser alterados, o que torna necessária a realização de novos estudos acerca do tema.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que, apesar da fraca concordância absoluta entre os resultados histológicos da biópsia dirigida e da EZT por CAF, e da boa acurácia da biópsia para a detecção de lesões precursoras, a realização da EZT em pacientes submetidas a biópsia prévia complementa a terapêutica na maioria dos casos, principalmente quando a biópsia for compatível com lesão de alto grau ou

quando houver discordância cito-histológica; o que mostra concordância com os demais estudos avaliados. Observa-se que, a nova classificação LAST mostra-se promissora para o

acompanhamento das lesões precursoras, uma vez que é mais fidedigna em predizer o real risco biológico de cada lesão. Entretanto, demonstra-se necessários mais estudos sobre o tema.

REFERÊNCIAS

1. WHO. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 12]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/methods/GLOBOCAN2020_annexes.pdf.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil [Internet]. 2020 [citado 2021 Nov 12]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Atlas da Mortalidade por câncer [Internet]. [citado 2021 Nov 12]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer>.
4. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre. Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summ Rep. 2019.
5. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-65.
6. Warren JB, Gullett H, King VJ. Cervical cancer screening and updated Pap guidelines. *Prim Care*. 2009;36(1):131-49.
7. Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-59.
8. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1060-69.
9. World Health Organization. International Agency of Research on Cancer. Human papillomaviruses/IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: WHO/IARC; 2007. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 90).
10. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2008. Lyon, France: WHO/IARC; 2008.
11. 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.
12. Denny L. Screening for cervical cancer in resource-limited settings. *UpToDate*; 2020.
13. Simmons JR, Anderson L, Hernandez E, Heller PB. Evaluating cervical neoplasia. LEEP as an alternative to cold knife conization. *J Reprod Med*. 1998;43(12):1007-13.
14. Ferenczy A. Management of patients with high grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer*. 1995;76(10 Suppl):1928-33.
15. Hanau CA, Bibbo M. The case for cytologic follow-up after LEEP. *Acta Cytol*. 1997;41(3):731-6
16. Powell B. The use of large loop excision of the transformation zone (LLETZ) in an outpatient setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1996;36(3):338-46.
17. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with

cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(9):1054-60.

18. Kuroki LM, Bergeron LM, Gao F, Thaker PH, Massad LS. See-and-treat loop electrosurgical excision procedure for high-grade cervical cytology: are we overtreating? *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(3):247-51.

19. Tuon FF, Bittencourt MS, Panichi MA, Pinto AP. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológico e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48(2):140-44.

20. Errington CA, Roberts M, Tindle P, Michael E, Bulmer JN, Wadehra V. Colposcopic management of high-grade referral smears: a retrospective audit supporting 'see and treat'? *Cytopathology.* 2006;17(6):339-47.

21. Byrom J, Douce G, Jones PW, Tucker H, Millinship J, Dhar K, Redman CWE. Should punch biopsies

be used when high-grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? A prospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16(1):253-56.

22. Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol.* 1996;60(3):400-03.

23. Juliato CR, Teixeira JC, Derchain SF, Barbosa SB, Martinez EZ, Panetta K, Angelo-Andrade LA. Correlação entre o diagnóstico histológico da biópsia e o da conização por cirurgia de alta frequência por alça (CAF) no Tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000;22(2):65-70.

24. Matthews KS, Rocconi RP, Case AS, Estes JM, Straughn Jr JM, Huh WK. Diagnostic loop electrosurgical excisional procedure for discrepancy: do preoperative factors predict presence of significant cervical intraepithelial neoplasia? *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11(2):69-72.

Deficiência de alfa-1 antitripsina e doenças obstrutivas

Alpha-1 antitrypsin deficiency and obstructive diseases

Milena Cristina Silva Fonseca¹, Maria Vera Cruz de Oliveira Castellano¹
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A deficiência de alfa-1 antitripsina é uma doença genética autossômica codominante que ocorre através da herança de dois alelos alternados do gene inibidor da protease. Está relacionada ao desenvolvimento de enfisema pulmonar precoce, doença hepática e outras condições menos frequentes. É de grande importância que seja realizada investigação de pacientes suspeitos, rastreio de familiares de casos-índice e aconselhamento genético. **Objetivo:** O presente estudo tem o objetivo de avaliar as características dos pacientes submetidos a genotipagem para deficiência de alfa 1 antitripsina e as características dos pacientes com alelo não M/M. **Resultados:** Dos pacientes estudados (n=61) observou-se que era maioria do gênero masculino (51,7%), dos quais 13,0% tabagistas e 54,3% ex-tabagistas, a maioria deles com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica. Entre as alterações das tomografias houve predomínio de enfisema pulmonar. Dos pacientes testados, 25% apresentaram algum tipo de mutação para a deficiência em estudo, a maioria deles apresentava alelos M/S (6 pacientes), seguido de M/Z (4 pacientes), ZZ (2 pacientes), MQ0Mattawa (2 pacientes) e ZQ0Mattawa (1 paciente). **Conclusão:** Os dados apresentados e também da literatura em geral, mostram a importância da investigação de pacientes suspeitos e também rastreio de familiares de casos-índice, além da realização do tratamento quando indicado.

Descritores: Deficiência de alfa 1- antitripsina; genotipagem; doença pulmonar obstrutiva crônica.

ABSTRACT

Introduction: Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) is a codominant autosomal genetic disease that occurs through the generation of two alternating alleles of the protease inhibitor gene. It is related to the development of early pulmonary emphysema, liver disease and other less frequent conditions. It is of great importance the investigation of suspected patients, screening family members of index cases and genetic counseling. **Objective:** The present study aims to evaluate the characteristics of patients undergoing genotyping for alpha 1 antitrypsin deficiency (AATD) and the characteristics of patients with non- M/M allele. **Results:** Of the patients studied (n = 61), we observed a majority of the male gender (51.7%), with 13.0% smokers and 54.3% ex-smokers, most of them diagnosed with COPD. Among the tomographic changes there was a predominance of pulmonary emphysema. Of the patients tested, 25% had some type of mutation for the deficiency under study, most of them had M / S alleles (6 patients), followed by M / Z (4 patients), ZZ (2 patients), ZQ0Mattawa (1 patient). **Conclusion:** The data and presented and also from the literature in general, show the importance of investigating suspected patients and screening family members of index cases, in addition to carrying out treatment when indicated.

Keywords: Alpha 1-antitrypsin deficiency; genotyping; pulmonary disease, chronic obstructive.

Correspondência:

Milena Cristina Silva Fonseca
E-mail: mi.csfonseca@gmail.com
Data de submissão: 21/06/2021
Data de aceite: 07/10/2021

Trabalho realizado:

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

INTRODUÇÃO

A deficiência de alfa 1- antitripsina (DAAT) é uma doença genética relacionada ao desenvolvimento de enfisema pulmonar precoce, doença hepática e outras condições menos frequentes¹. Na maioria das vezes é subdiagnosticada, o que pode ter relação com o conhecimento insuficiente sobre a doença, testes necessários para realização do diagnóstico e até a disponibilidade dos mesmos. No mundo considera-se que apenas 2% dos casos estimados da DAAT estão diagnosticados¹. A alfa 1-antitripsina (AAT) é uma glicoproteína codificada no gene SERPINA 1, locus Pi, localizado no braço longo do cromossomo 14, que tem a função de inibir uma série de enzimas, entre elas a tripsina, elastase neutrofílica e protease-3. A DAAT é uma doença genética autossômica codominante que ocorre através da herança de dois alelos alternados do gene inibidor da protease (mais de 100 alelos já identificados). O alelo normal é chamado de Pi*M (ou MM) e os alelos relacionados a DAAT

mais frequentes são o Pi*S e Pi*Z². Tais alelos codificam proteínas anormais que no fígado se polimerizam e permanecem dentro dos hepatócitos agrupadas em polímeros. Existem também alelos deficitários raros como Plovel, Mmalton, Pittsburg, entre outros³.

A investigação para DAAT é indicada nas seguintes situações: enfisema de início precoce (< 45 anos) predominante em lobos inferiores, história familiar de DAAT, doença hepática sem etiologia conhecida, bronquiectasias de etiologia desconhecida, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), paniculite, vasculite ANCA C positivo, dispneia e tosse crônica em vários membros da família e redução do pico de proteína alfa no proteinograma⁴.

Para realizar o diagnóstico deve-se determinar a concentração sérica de alfa 1-antitripsina (AAT) geralmente por nefelometria para em seguida, identificar alelos específicos através do estudo do fenótipo e/ ou genótipo (Figura 1)⁵.

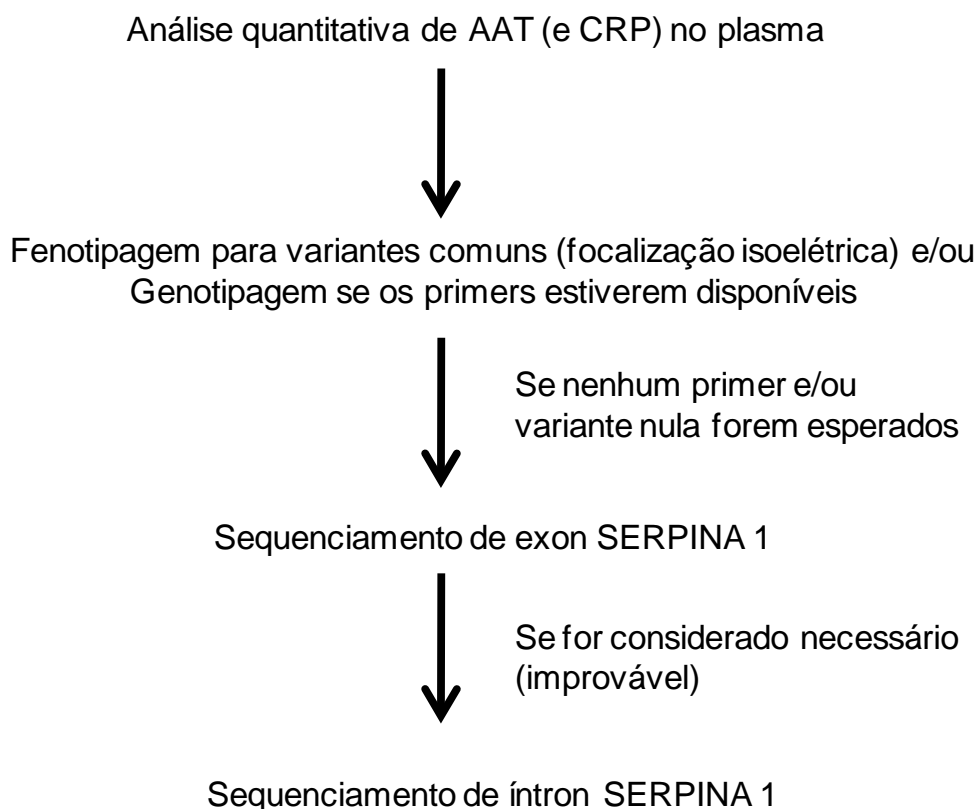


Figura 1: Diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina.

O valor de referência para a concentração de AAT sérica determinada por nefelometria em adultos saudáveis é 80 a 220 mg /dL. Os métodos diagnósticos disponíveis são: coleta em papel filtro ou tubo, teste quantitativo (dosagem sérica) realizada através das técnicas de imunoeletroforese, imunodifusão radial e nefelometria; testes qualitativos, que identificam os alelos mais frequentes (M,S,Z) e recentemente surgiram métodos de genotipagem, como o teste de Genotipagem A1AT (Progenika-Grifols, Derio, Espanha), o qual inclui a análise de alelos mais comuns e também os raros e nulos. Tal método permite a detecção e identificação simultâneas das 14 variantes alélicas mais frequentes e seus alelos associados nos exons II, III e V do gene SERPINA1.

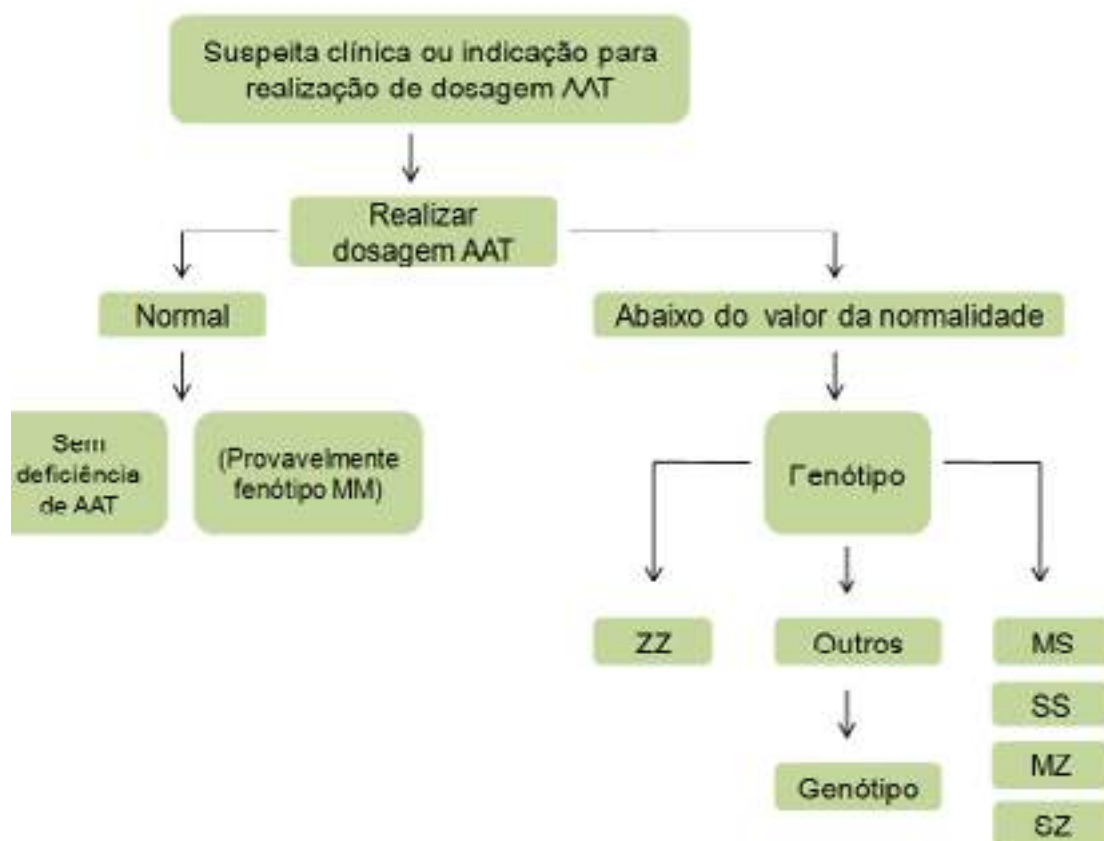


Figura 2: Algoritmo de investigação de DAAT. Fonte: Vidal⁶

OBJETIVOS

Objetivo primário: Avaliar as características dos pacientes submetidos a genotipagem para deficiência de alfa 1 antitripsina (DAAT).

Objetivo secundário: Avaliar as características dos pacientes com alelos não M/M

MÉTODOS

Estudo descritivo, prospectivo, realizado de Agosto de 2019 a Março de 2020 que avaliou os genótipos, características demográficas, tomográficas e prova de função pulmonar de pacientes e familiares de casos índices de um serviço de Pneumologia de um hospital terciário de São Paulo-SP.

Para a coleta das amostras foi utilizado o A1AT Genotyping Test (Progenika, Grifols) o qual analisa 14 mutações genéticas prevalentes na população em geral, através do DNA extraído de um swab oral.

A análise estatística foi realizada através do programa Sphinx iQ2, sendo percentagens utilizadas para observação do comportamento dos dados. O teste binomial para a comparação entre duas proporções foi realizado por meio do programa Bioestat 5.0.

RESULTADOS

No presente estudo, observou-se em relação ao gênero, que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, representado na figura 3:



Figura 3: Gênero dos pacientes testados.

A figura 4 exibe o perfil dos pacientes participantes da pesquisa em relação à faixa etária. Observa-se que entre os pacientes testados, 4,3% tem idade abaixo de 40 anos, 28,3% de 41 a 60 anos, 58,7% de 61 a 80 anos e 8,7% tem mais de 80 anos. Com isso, os pacientes apresentaram média de idade de 65,9 anos, com desvio padrão de 13,4 anos.

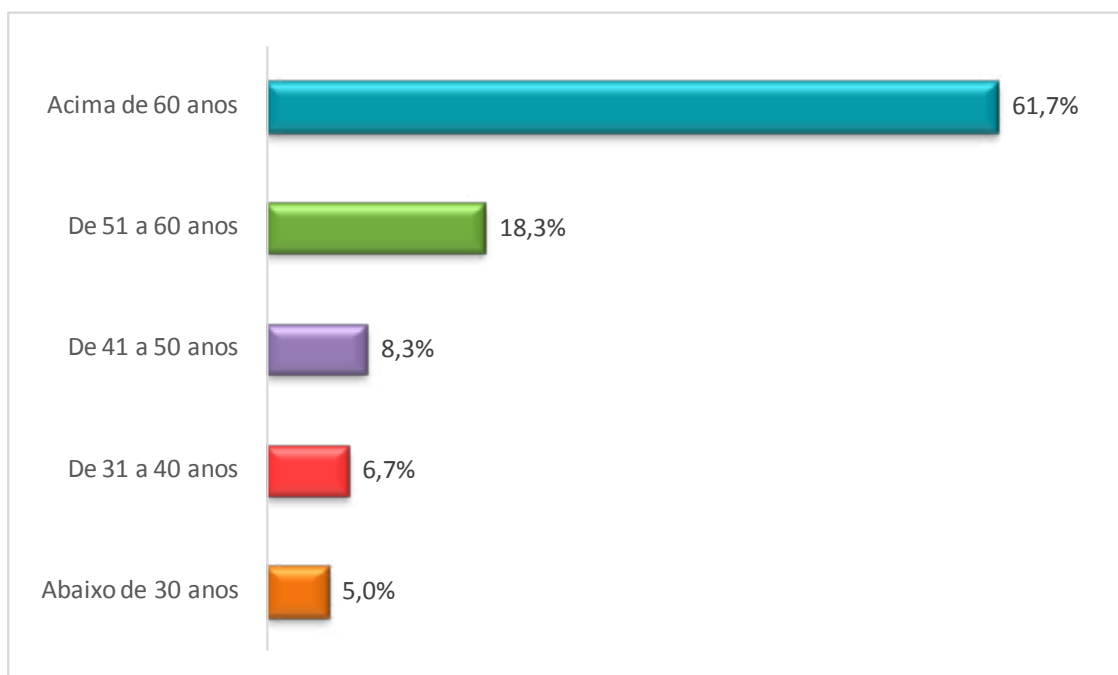


Figura 4: Faixa etária dos pacientes testados.

Em relação ao histórico de tabagismo, verificou-se que 13,% dos pacientes eram tabagistas, 54,3% ex-tabagistas e e 32,6% sem história de tabagismo.

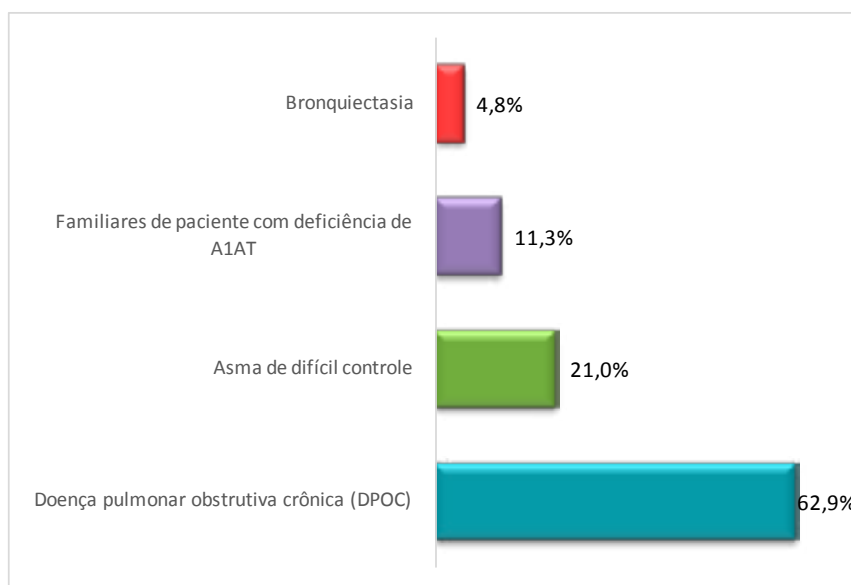


Figura 5: Motivo da solicitação do exame.

A figura 5 exhibe o motivo do teste nos pacientes participantes do estudo. Observou-se que 62,9% deles tinham diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 21% asma de difícil controle, 11,3% eram familiares de pacientes com DAAT e 4,8% tinham diagnóstico de bronquiectasias.

No que diz respeito ao motivo da solicitação do exame, quando levado em consideração o histórico de tabagismo, nota-se que entre os tabagistas testados, todos possuíam diagnóstico de DPOC, entre os ex-tabagistas a maioria também (92,9%) e entre os não tabagistas o principal motivo para solicitação do exame foi asma de difícil controle (46,9%) (Figura 6).

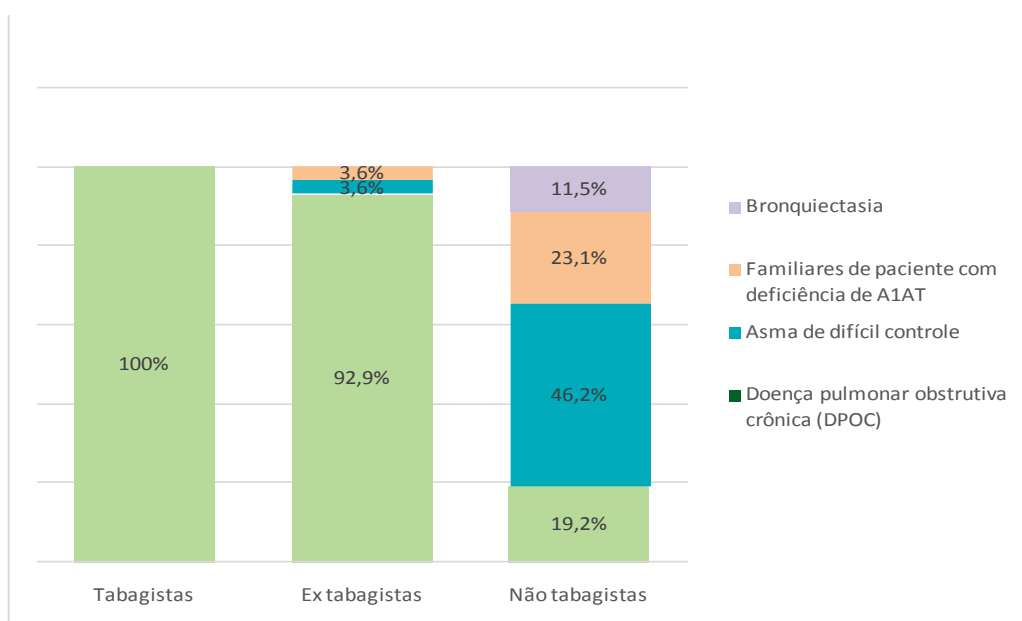


Figura 6: Motivo da solicitação do exame x histórico de tabagismo.

Não houve diagnóstico de bronquiectasias em pacientes com história de tabagismo. A figura 7 exibe as alterações tomográficas dos pacientes testados os quais tinham tomografia computadorizada de tórax disponível para análise (n=46). Verificou-se que 50% dos pacientes tinham enfisema na tomografia, 15,2% bronquiectasias e 8,7% ambas as alterações. Notou-se que 26,1% dos pacientes não possuíam alteração tomográfica.

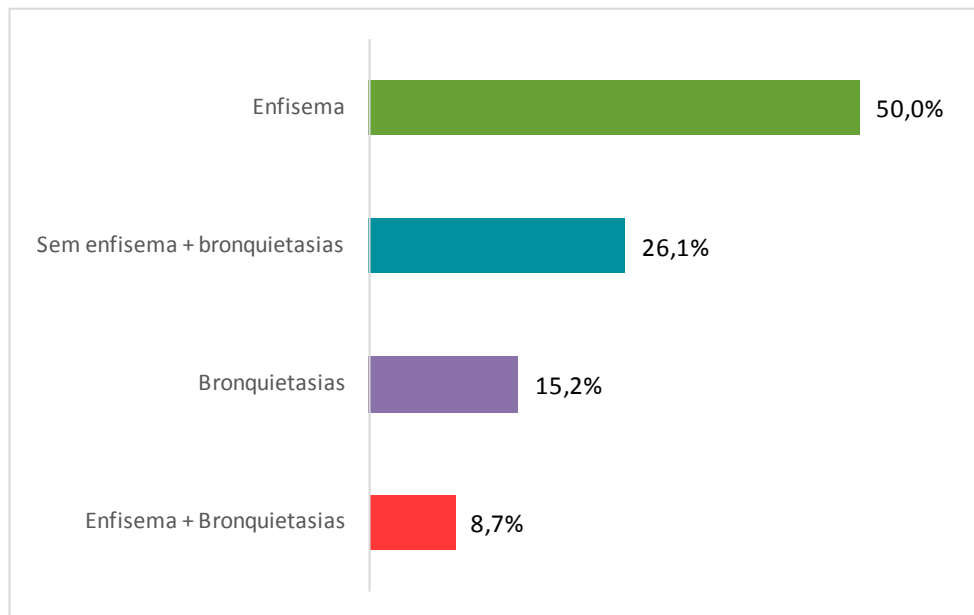


Figura 7: Características tomográficas dos pacientes testados.

No que diz respeito à prova de função pulmonar, foi avaliado o valor do VEF1 (Volume expiratório forçado no primeiro segundo). Constatou-se que desses pacientes, 50% tinha VEF1 > 60% do predito, 26% com VEF1 entre 40 E 60% do predito e 24% dos pacientes com VEF1 < 40% do predito (Figura 8).

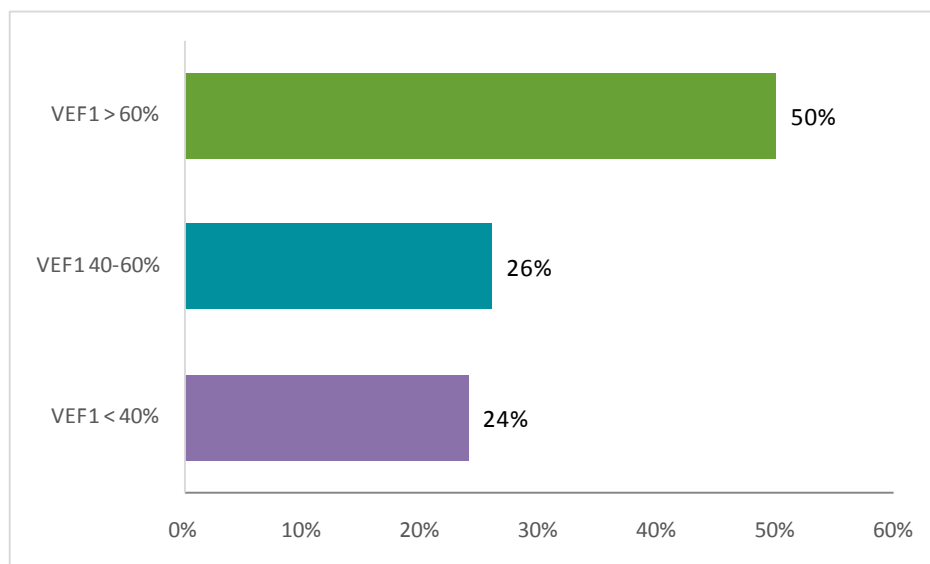


Figura 8: Valores do VEF1 (Volume expiratório forçado no primeiro segundo) na população estudada.

Dos pacientes submetidos ao exame, verificou-se que 25% apresentaram algum tipo de mutação para DAAT após realização do swab e 75% não apresentavam mutação.

Em relação à presença de mutação levando em consideração o gênero, observou-se que entre as mulheres, 79,3% não apresentavam mutação e 20,7% apresentavam. Entre os homens 71% não apresentavam mutação, e 29% apresentavam algum tipo de mutação após realização do exame.

A média de idade dos pacientes com mutação foi de 52 anos (desvio padrão: 21,18), 9 pacientes eram do sexo masculino (60%) e 6 do sexo feminino (40%). A maioria deles não apresentava histórico de tabagismo (73%) (Tabela 1).

Tabela 1: Característica dos pacientes com mutação detectada.

Característica	Mutação no gene SERPINA (N=15)
Masculino (n %)	9 (60%)
Feminino (n %)	6 (40%)
Idade, média e desvio padrão	52 anos (DP: 21,18)
TABAGISMO (n %)	
Fumantes	3 (20%)
Ex- fumantes	1 (7%)
Nunca fumaram	11 (73%)
Diagnósticos (n %)	
DPOC	6 (40%)
Asma	1 (7%)
Bronquiectasias	2 (13%)
Sem comorbidades relacionadas	6 (40%)
Motivo do Exame (n %)	
Paciente	9 (60%)
Familiar	6 (40%)

Dos 15 pacientes com mutação detectada, notou-se que a maioria deles apresentava alelos M/S (6 pacientes), seguido de M/Z (4 pacientes), ZZ (2 pacientes), MQ0Mattawa (2 pacientes) e ZQ0Mattawa (1 paciente), conforme demonstrado na figura 9.

Os achados tomográficos encontrados nos pacientes com mutação eram em sua maioria enfisema, seguido de bronquiectasias (Figura 10).

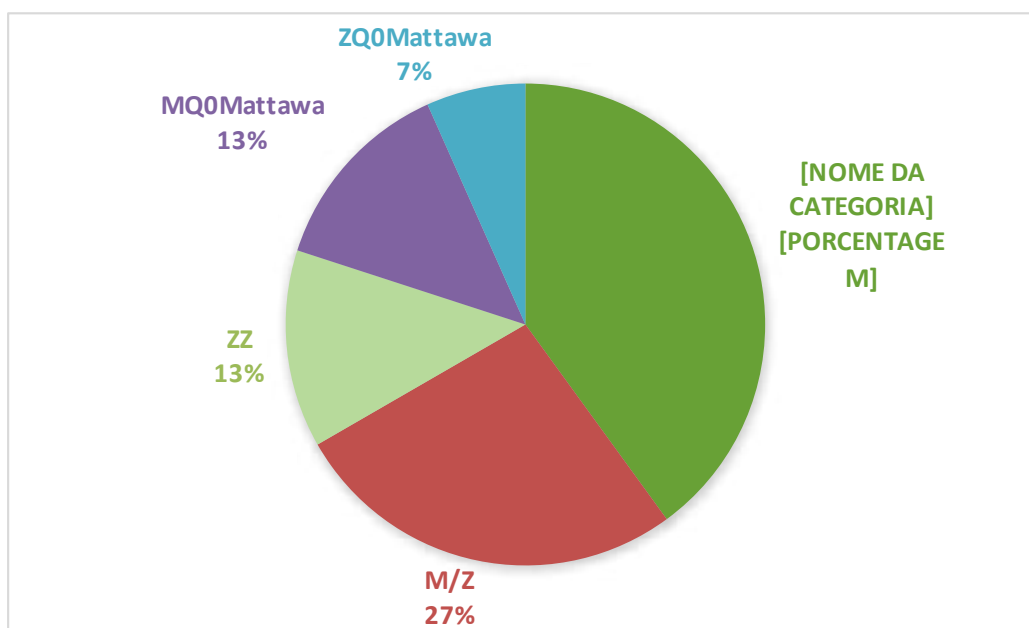


Figura 9: Alelos de DAAT.

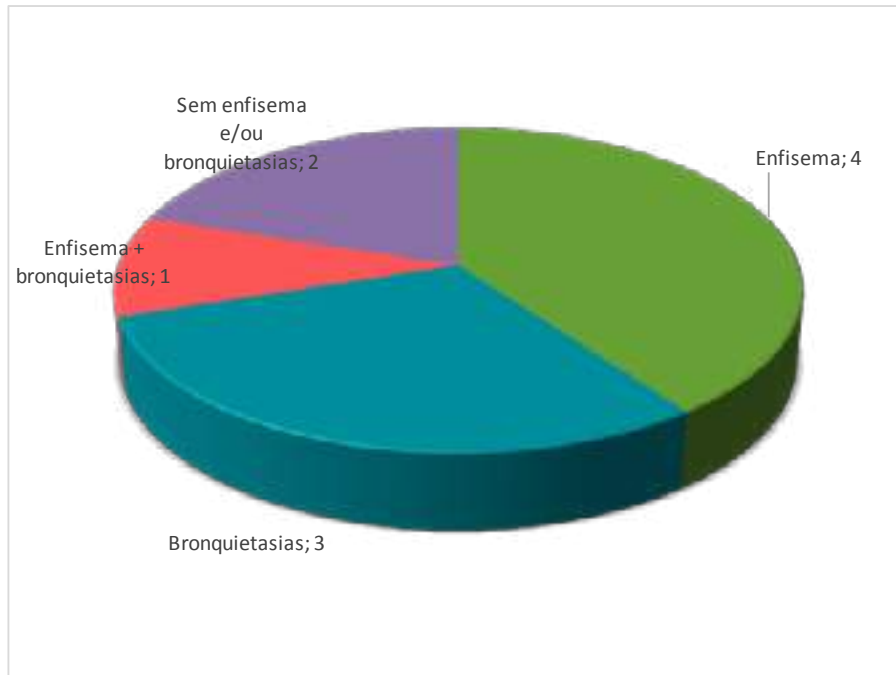


Figura 10: Achados tomográficos dos pacientes com mutação (casos-índice).

Dos pacientes com mutação detectada, 3 deles possuíam alelo deficiente de AAT, conforme dados descritos na tabela 2.

Paciente	N1	N2	N3
Sexo	M	M	46
Idade	66	58	58
Diagnóstico	"Asma+DPOC+ Bronquiectasias"	DPOC	Bronquiectasias
Tempo de Sintomas	46 anos	12 anos	5 anos
Dosagem de alfa-1 antitripsina	21 mg/dL	22 mg/dL	33 mg/dL
Mutação	"Z/QO MATTAWA"	Z/Z	Z/Z
Tabagismo	Não	Não	Não
Volume expirado forçado no primeiro segundo (véf1)	40%	25%	82%
Capacidade vital forçada expiratória (CVF)	0,52	0,43	1,01
Tomografia computadorizada de Tótax	"Enfisema e bronquietasias"	Enfisema	Bronquiectasias
Reposição de alfa-1 antitripsina	Não	Sim	Não

Tabela 2: Características dos pacientes com alelo deficiente.

DISCUSSÃO

No presente estudo, no qual foram testados 61 pacientes, observou-se que a maioria era do sexo masculino, com média de idade de 63 anos e histórico de tabagismo. A maioria possuía diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica, seguido de asma e bronquiectasias, o que se encontra em concordância com os dados de literatura e recomendações de rastreio para deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT).

Segundo Miskoff et al.⁷ em um estudo no qual foi realizada genotipagem de 250 pacientes com enfisema pulmonar, foram encontrados 17 pacientes com genótipos não M/M.

No presente estudo, observou-se que o principal motivo para solicitação do exame (genotipagem) foi DPOC, seguido de asma, investigação de familiar de caso- índice e bronquiectasias.

De acordo com estudo de Veith et al.⁸ no qual 29.464 pacientes foram submetidos a genotipagem, encontrou-se que o motivo mais frequente para realização do teste foi DPOC/enfisema, seguido de asma e bronquiectasias.

Segundo um estudo de Eden et al.⁹ que incluiu 757 pacientes com DAAT submetidos a um questionário sobre sintomas de asma, observou-se que 338 (45%) possuíam diagnóstico de asma.

No que diz respeito à prevalência de DAAT em pacientes com bronquiectasias, há um número limitado de estudos que associa DAAT com tal condição.

De acordo com Carreto et al.¹⁰ que estudaram pacientes com bronquiectasias de 2 centros europeus (675 pacientes - Ninewells Hospital e 925 pacientes -Royal Brompton Hospital) observou-se o diagnóstico de DAAT em 17 e 21 pacientes, respectivamente.

Já em um estudo realizado por Pasteur et al.¹¹ que avaliaram 150 pacientes com bronquiectasias, evidenciou-se uma frequência

de DAAT que não era diferente da população geral do Reino Unido.

Estudos epidemiológicos realizados ao redor do mundo mostraram que a DAAT afeta um em cada 2.000-5.000 indivíduos.

Russo et al.¹² em um estudo de população com DPOC realizado no Brasil, evidenciaram-se que a prevalência da deficiência de AAT (2,8%) e do alelo Z (0,8%), foi semelhante à encontrada em outros países.

Estima-se que existam mais de 190 milhões de genótipos deficientes nos 97 países do mundo os quais possuem dados epidemiológicos da DAAT, sendo 75% de genótipos M/S; 24% MZ e SS; 0,7% SZ e 0,1% ZZ. Desses, 60% de todos os genótipos ZZ do mundo, são de indivíduos que vivem na Europa e América do Norte e 48% de todos os genótipos SZ estão na Europa, 20% na América do Norte e América Central; 16% na América do Sul¹³⁻¹⁴.

Na amostra estudada observou-se que foram identificados 15 pacientes com alelos não M/M. Em um estudo de Serres et al.¹⁵ foi discutida a possibilidade de que a DAAT não é rara, mas subdiagnosticada. Tal dado reforça a importância de sua investigação e diagnóstico precoce para ser realizada a implementação de medidas preventivas, como evitar o fumo e exposição a poluentes, monitoramento da função pulmonar, tratamento broncodilatador precoce e rastreamento familiar. Outro ponto importante é a identificação de candidatos com indicação à terapia de reposição de AAT⁴.

Segundo estudo de Molloy et al.¹⁶, pacientes com genótipo PiMZ possuíam risco aumentado de desenvolver obstrução ao fluxo aéreo e DPOC, o que foi fortemente relacionado ao tabagismo. O estudo mostrou que indivíduos PiMZ com exposição ao tabagismo tiveram mais obstrução ao fluxo aéreo e sintomas (DPOC) quando comparado aos PiMM.

No presente estudo, dos 15 pacientes com mutação compatível com DAAT, o sexo

masculino foi o prevalente (60%) e a média de idades desses pacientes foi de 52 anos, dados semelhantes aos da literatura, que mostra maioria masculina com faixa etária semelhante. Em um estudo realizado por Campos et al¹⁷ a média de idade de 45,5 ($\pm 9,5$) anos foi encontrada ao diagnóstico.

Verificou-se que entre os pacientes testados a maioria (52 pacientes) apresentava histórico de tabagismo, porém entre aqueles com mutação encontrada (15 pacientes) a maior parte deles (11 pacientes) não tinha histórico de tabagismo. O tabagismo, além de potencializar a agressão pulmonar, pode reduzir a ação da AAT como antiprotease em cerca de 2.000 vezes, e é um importante fator evitável para o desenvolvimento de enfisema.

Em todos os pacientes deste estudo, a alteração tomográfica mais comum foi o enfisema pulmonar. Dados da literatura mostram que até 90% dos pacientes com DAAT grave que são tabagistas desenvolverão enfisema em contrapartida, 65% dos pacientes com DAAT não fumantes desenvolverão enfisema.

O enfisema encontrado nesses pacientes é caracteristicamente panacinar, bilateral e basal, porém 1/3 dos pacientes tabagistas com enfisema podem apresentar acometimento de ápices pulmonares¹⁸. Também é descrita a presença de bronquiectasias na DAAT¹⁹, dado confirmado neste estudo.

Dos pacientes estudados, observou-se que 50%, apresentavam na espirometria $VEF1 < 60\%$. De acordo com dados da literatura, em pacientes com DPOC devido a DAAT, a espirometria em geral mostra um padrão obstrutivo, com relação $VEF1 / CVF$ de $< 0,7$, diminuição do $VEF1$ e CVF normal ou reduzida. Já em tabagistas com DAAT, a diminuição do $VEF1$ é acelerada, proporcionalmente à carga tabágica (maços-ano)⁴.

Na abordagem terapêutica de pacientes com DAAT é importante que sejam instituídas

medidas gerais como: cessação do tabagismo, evitar exposição à irritantes (ocupacional), tratamento farmacológico (DPOC), transplante pulmonar se indicado⁴. O tratamento específico é baseado na terapia substitutiva ou de reposição de AAT, a qual é realizada por via intravenosa. Os critérios e indicações para realização da mesma variam de acordo com diferentes dados na literatura. Segundo a SEPAR (2006)⁶ a terapia de reposição deve ser realizada nos seguintes pacientes (todos os critérios): maiores de 18 anos, AAT menor que 35% do normal; não tabagista nos últimos 6 meses; enfisema pulmonar ($VEF1/CVF < 70\%$ e $VEF1 < 80\%$); Casos não-índice, com perda acelerada da função pulmonar em pelo menos 1 ano; investigação prévia de deficiência de IgA; vontade do paciente em se submeter ao tratamento em hospital-dia; fenótipo PiZZ ou variantes raras.

Há outros dados na literatura que sugerem possível benefício da terapia substitutiva em determinados pacientes. De acordo com o NHLBI - National Heart, Lung, and Blood Institute (1998)¹³ a terapia de reposição deve ser realizada em pacientes que possuem $VEF1$ de 35-49%. Já de acordo com Seersholm et al.²⁰, os valores de $VEF1$ devem estar entre 31% to 65% do predito.

Segundo McElvaney et al²¹ em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, multicêntrico que comparou a terapia de reposição de AAT com placebo, observou-se que o tratamento de reposição com AAT retarda a perda de densidade pulmonar (medida por TC) e conseqüentemente a progressão do enfisema.

Os efeitos esperados do tratamento são: redução da mortalidade, redução da taxa de declínio do $VEF1$, redução do número de exacerbações e restabelecimento da atividade antiprotease. Este estudo tem a limitação de ausência de dosagem sérica de AAT nos pacientes testados, com exceção daqueles pacientes com alelo deficiente de AAT.

CONCLUSÃO

A DAAT ainda é uma doença subdiagnosticada, provavelmente devido ao pouco conhecimento em relação a mesma e sobre testes disponíveis.

Dados do presente estudo e também da literatura em geral mostram a importância da investigação de pacientes suspeitos, rastreamento de familiares de casos-índice e aconselhamento genético, além da implementação de medidas preventivas (tabagismo)²².

Se indicado, é importante que seja realizado o tratamento de reposição, com objetivo de diminuir perda de tecido pulmonar, diminuir mortalidade e perda de função pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Menga G, Miravittles M, Blanco I, Echazarreta AL, Rossi SE, Sorroche PB, et al. Normativas de diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1 antitripsina. *Rev Am Med Respir*. 2014;14(1):28-46.
1. Casas F, Blanco I, Martínez MT, Bustamante A, Miravittles M, Cadenas S, et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic pulmonary obstructive disease: an update. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):185-92.
2. Cruz TF, Costa CH. Deficiência de alfa-1 antitripsina: uma condição subdiagnosticada. *Pulmão RJ*. 2017;26(1):29-32.
3. American Thoracic Society, European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900.
4. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700610.
5. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jordi R, Miravittles M, Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin D. Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(12):645-59.
6. Miskoff JA, Khan B, Chaudhri M, Phan H, Carson MP. Identifying alpha-1 antitrypsin deficiency based on computed tomography evidence of emphysema. *Cureus*. 2019;11(1):e3971.
7. Veith M, Tüffers J, Peychev E, Klemmer A, Kotke V, Janciauskiene S, et al. The Distribution of Alpha-1 Antitrypsin Genotypes Between Patients with COPD/Emphysema, Asthma and Bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2827-36.
8. Eden E, Choate R, Barker A, Addrizzo-Harris D, Aksamit TR, Daley CL, et al. The Clinical features of bronchiectasis associated with alpha-1 antitrypsin deficiency, common variable immunodeficiency and primary ciliary dyskinesia--results from the U.S. Bronchiectasis Research Registry. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(2):145-153.
9. Carreto L, Morrison M, Donovan J, Finch S, Tan GL, Fardon T, et al. Utility of routine screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with bronchiectasis. *Thorax*. 2020;75(7):592-93.
10. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1277-84.
11. Russo R, Zillmer LR, Nascimento AO, Manzano B, Ivanaga IT, Fritscher L, et al. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency and allele frequency in patients with COPD in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):311-19.
12. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, Crystal RD. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute

- Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest*. 1997;111(2):394-403.
13. Blanco I, Fernández-Bustillo E, Serres FJ, Alkassam D, Rodríguez Menéndez C. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PI*S y PI*Z): prevalencia estimada y número de sujetos calculados para cada fenótipo. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(20):761-5.
14. Serres FJ, Blanco I. Prevalence of alpha1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review. *Thorax*. 2012;6(5):277-95.
15. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lashy-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in a1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(4):419-27.
16. Campos MA, Alazemi S, Zhang G, Salathe M, Wanner A, Sandhaus RA, Baier H. Clinical characteristics of subjects with symptoms of A1-antitrypsin deficiency older than 60 years. *Chest*. 2009;135(3):600 - 608.
17. Tobin MJ, Cook PJ, Hutchison DC. Alpha 1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. A survey by the British Thoracic Association. *Br J Dis Chest*. 1983;77(1):14-27.
18. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha-1 - antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1215-21.
19. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2260-63.
20. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, et al. Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):51-60.
21. Godoy I. Diagnóstico de deficiência de alfa-1 antitripsina: traz benefícios para a prevenção ou evolução do paciente com DPOC? *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):307-308.

Confiabilidade no prognóstico visual de pacientes submetidos à facectomia: uma comparação entre o retinometer lambda 100 heine e buraco estenopecico em conjunto com a tabela de Rosenbaum

Reliability in visual prognosis of patients submitted to phacectomy: a comparison between retinometer lambda 100 heine and the stenopeic hole with the Rosenbaum table

Pedro Nicolau Braga Teixeira¹, André Chang Chou¹, Samuel Correia¹, Maria Emilia Wendler Muller¹, Alexandre Manetta¹
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Comparar a acurácia dos testes com Retinometro Lambda100 Heine e do Buraco Estenopecico (usado no exame de refração ocular para verificar se o olho examinado oferece possibilidade na acuidade visual) em conjunto com a Tabela de Rosenbaum no prognóstico da acuidade visual após cirurgia de facectomia, **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo realizado no setor de catarata do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO, São Paulo, SP, no qual foram avaliados 56 olhos de 48 pacientes, submetidos à cirurgia de facectomia com implante de lente intraocular. Os testes com Retinometro Lambda 100 Heine e Buraco Estenopecico foram realizados no período pré-operatório e seus resultados foram comparados à melhor acuidade visual pós-operatória no segundo mês da cirurgia, foi considerado satisfatório o resultado que não variou mais do que uma linha de visão na tabela de Snellen. Os resultados foram relacionados de acordo com a classificação morfológica da catarata e com a acuidade visual pré-operatória. **Resultado:** O estudo mostrou resultado satisfatório em 39,2% dos pacientes avaliados com o Retinometro Heine e em 31,4% dos pacientes avaliados com a associação entre o Buraco Estenopecico e a Tabela de Rosenbaum. Em ambos os testes prognósticos, os resultados foram mais satisfatórios no grupo de catarata leve, seguido pelo grupo de cataratas moderadas. No grupo de cataratas avançadas e brancas, nenhum exame obteve o resultado satisfatório **Conclusão:** o Retinometro Lambda 100 Heine mostrou-se mais preciso em relação ao Buraco Estenopecico na previsão da acuidade visual de pacientes submetidos à cirurgia de facectomia com implante de lente intraocular de uma forma geral. Ao correlacionar com a classificação morfológica da catarata, observamos que, a precisão de ambos os testes foi inversamente proporcional à intensidade de opacidade do cristalino. Ao se analisar apenas de acordo com a acuidade visual pré-operatória, percebe-se que os exames mostraram-se mais eficazes no grupo de pacientes com melhor acuidade visual.

Descritores: Refração ocular; catarata; catarata/cirurgia; acuidade visual; implante de lente intraocular; testes de potencial visual; idoso.

ABSTRACT

Objective: To compare the accuracy between the Retinometer Lambda100 Heine and the Pin Hole in association with the Rosenbaum Table to predict postoperative visual acuity after cataract surgery. **Methods:** This is a prospective study carried out in the Cataract Department of the Instituto do Servidor Público Estadual de São Paulo, in which 56 eyes of 48 patients were submitted to the cataract surgery with intraocular lens implantation. The tests with Lambda 100 Heine retinometer and Pin Hole plus Rosenbaum Table were performed in the preoperative period and their results were compared to the best postoperative visual acuity in the second month of surgery, being considered satisfactory the result that did not vary more than one line of sight in the Snellen table. The results were related according to the morphological classification of the cataract and with the preoperative visual acuity. **Results:** The study showed a satisfactory result in 39.2% of the patients evaluated with the Retinometer Heine and in 31.4% of the patients evaluated with the association between the Pinhole Hole and the Rosenbaum Table. In both prognostic tests, the results were more satisfactory in the mild cataract group, followed by the moderate cataract group. In the group of advanced and white cataracts, neither tests were satisfactory **Conclusion:** The Lambda 100 Heine Retinometer was more accurate in relation to the Pin Hole in the prediction of the visual acuity of patients submitted to cataract surgery with intraocular lens implantation. When correlating with the morphological classification of cataract, we observed that the accuracy of both tests was inversely proportional to the opacity intensity of the lens. When we analyzed only according to the preoperative visual acuity, we noticed that the exams were more effective in the group of patients with better visual acuity.

Keywords: Refraction ocular; cataract; cataract/surgery; lens implantation intraocular; visual acuity; visual test potential; aged.

Correspondência:

Pedro Nicolau Braga Teixeira
E-mail: pedronicolaubragateixeira@yahoo.com.br
Data de submissão: 14/01/2021
Data de aceite: 26/10/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Oftalmologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 3º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Em 2002, a Organização Mundial de Saúde (OMS), estimou que a patologia do cristalino conhecida como catarata, era a causa mais comum de cegueira em todo o mundo, afetando mais de 17 milhões de pessoas¹.

A catarata hoje em dia é anatomicamente definida como qualquer opacificação do cristalino que difrata a luz, acarretando efeito negativo na visão. As alterações podem levar desde pequenas distorções visuais até a cegueira. Pode ser de etiologia senil, congênita, traumática ou secundária².

Conta-se atualmente com um sistema altamente reprodutível para a classificação da catarata, conhecido como Classificação de LOCS III (Lens Opacities Classification System III). Entretanto a classificação antiga da LOCS II ainda é a mais aceita e utilizada pelos oftalmologistas. A principal forma da catarata é a senil, sobre a qual se devem concentrar os estudos epidemiológicos e de prevalência³.

Embora o tratamento farmacológico preventivo ou terapêutico para esta doença cegante seja procurado ativamente, a solução ainda parece estar distante. Portanto, o tratamento cirúrgico para cataratas, que cada vez mais inclui o implante de lente intraocular (LIO), continua a ser a única alternativa viável⁴.

O interesse nos fatores que contribuem para a avaliação pré-operatória na cirurgia de catarata tem crescido juntamente com o avanço de novas tecnologias nos facoemulsificadores e lentes intraoculares reduzindo assim a incidência de complicações, por conseguinte, proporcionando uma reabilitação visual mais precoce. Sendo assim, quanto mais informações sejam obtidas ao exame pré-operatório, principalmente, o potencial de visão do paciente, maior será a probabilidade de se proporcionar uma real expectativa ao mesmo⁵⁻⁶.

Diante de tal fato, na expectativa de melhor função visual, vários exames pré-operatórios podem ser indicados, tais como o potencial de visão, interferômetro a laser, super pinhole, "potential acuity meter" (PAM), retinômetro de Heine (RH) entre outros. Desse modo, pode-se prever, com certa margem de segurança, as chances de se proporcionar boa acuidade visual ao paciente após o procedimento cirúrgico. O RH "Lambda 100" Retinômetro de Heine(RH), Germany - é um aparelho manual, portátil, de ampla mobilidade e fácil manuseio, por ser independente da lâmpada de fenda. Trata-se de um instrumento que tem como objetivo estimar a melhor acuidade visual corrigida opticamente, sem influência da opacificação dos meios, através da projeção de luz de xenônio na mácula, na forma de linhas paralelas de alto contraste e bordas bem definidas, com diferentes frequências espaciais. Conforme a literatura, pode-se comparar o RH com o "potential acuity meter" (PAM), pois ambos têm a mesma função e mecanismo de ação⁵⁻⁸.

A catarata é uma doença altamente prevalente nos dias de hoje e representa a principal causa de cegueira reversível no Brasil e no Mundo. Ela apresenta uma origem multifatorial, porém o processo de envelhecimento da população é o principal contribuinte para este dado alarmante.

Após anos de desenvolvimento, atualmente, conta-se com métodos avançados rápidos para tratamento desta afecção, que envolvem um processo cirúrgico com uso de equipamentos de alta tecnologia, como os facoemulsificadores e as lentes intraoculares dobráveis, aliados ao desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas e aperfeiçoamento de habilidades cirúrgicas de profissionais especializados na área. Devido ao substancial aumento de novos casos de catarata no Brasil

e consequente incremento na demanda cirúrgica, aliado ao grande avanço tecnológico e aprimoramento terapêutico, existe uma intensa busca e interesse em fatores que contribuem na avaliação pré-operatória da cirurgia de facectomia. Busca-se assim, otimizar a indicação cirúrgica, aperfeiçoar a seleção de pacientes que teriam benefícios com o procedimento e reduzir a incidência de complicações e riscos cirúrgicos desnecessários. Sendo assim, quanto maior o número de dados e informações obtidas na avaliação pré-operatória, em especial ao potencial máximo de visão do paciente obtido com o uso do Retinometer Lambda 100 da Heine ou o Buraco Estenopeico Múltiplo, maior será a probabilidade de proporcionar aos pacientes uma real expectativa sobre a cirurgia.

Admite-se que Retinometer Lambda 100 da Heine e o Buraco Estenopeico Múltiplo apresentam eficácia no prognóstico visual final de pacientes submetidos à cirurgia de facectomia com implante de lente intraocular (LIO). Os exames com Retinometer Lambda 100 da Heine e o BEM apresentam concordância entre si. O uso dos dois testes associados pode elevar a sensibilidade no prognóstico visual de pacientes submetidos à cirurgia de facectomia.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a confiabilidade do Retinometer Lambda 100 da Heine e do Buraco Estenopeico no prognóstico visual de pacientes submetidos à facectomia com implante de LIO.

Objetivos específicos

Pesquisar a confiabilidade dos métodos citados de acordo com as seguintes variáveis: intensidade da catarata, idade e erro refracional.

Comparar a confiabilidade dos dois métodos citados no prognóstico visual de pacientes submetidos à cirurgia de facectomia.

Avaliar a acurácia da associação do Retinometer Lambda100 da Heine e do Buraco Estenopeico Múltiplo no prognóstico visual de pacientes submetidos à cirurgia de facectomia.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico, randomizado, observacional, aleatório e de caráter prospectivo. Realizado ao longo de 12 meses, no Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

A pesquisa foi realizada no departamento de oftalmologia da instituição. O estudo compreende amostra de 56 olhos de 48 pacientes atendidos no HSPE, todos eles com diagnóstico prévio de catarata em ambos os olhos e indicação do especialista para correção cirúrgica.

Os participantes serão abordados de forma padronizada por pesquisador previamente treinado, receberão conhecimentos detalhados sobre o estudo, segundo consentimento voluntário para a participação com a assinatura do termo de consentimento.

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes atendidos no setor de catarata do hospital, com indicação cirúrgica e concordância em assinar o TCLE. Esses indivíduos devem respeitar os seguintes critérios de inclusão: pacientes com idade entre 45 - 95 anos de idade, com catarata de um ou ambos os olhos, alfabetizados, com acuidade visual (AV) pior ou igual a 20/40 com a melhor correção óptica, sem quaisquer outras doenças oculares ou cirurgia ocular prévia.

Critérios de não inclusão

Não foram incluídos no exame pacientes que apresentaram: cirurgia ocular prévia, doenças oculares agudas ou crônicas, opacidades e lesões do segmento anterior que impeçam a transmissão de luz ao polo posterior, com lesões ou degenerações do polo posterior, com complicações cirúrgicas ou pós-cirúrgicas, com dificuldade na compreensão ou realização do exame, ausentes na consulta pós-operatória.

Após orientações sobre o funcionamento dos instrumentos utilizados, compreensão e a assinatura do TCLE, os pacientes selecionados para realizar a cirurgia de facectomia com implante de lente intraocular e que preencham os critérios de inclusão no trabalho foram submetidos, de forma padronizada, a um exame oftalmológico detalhado, realizado por um pesquisador previamente treinado, na qual será avaliado 12 itens (anexo 2). Inicialmente, foi realizada a medida da acuidade visual com a melhor correção de ambos os olhos de cada paciente com a tabela de Snellen graduada para 6 metros. Posteriormente, foi realizado exame detalhado do segmento anterior e, em seguida, todos os pacientes tiveram suas pupilas dilatadas com uma gota de tropicamida a 1% e 1 gota de fenilefrina a 10%, nesta ordem, com intervalo entre as instilações de cinco minutos. Os testes foram realizados 20 minutos após a instilação do último colírio.

Após a realização da midríase medicamentosa, os pacientes tiveram sua acuidade visual medida pelos equipamentos estudados, sempre em uma mesma sala com iluminação padronizada. Para o Retinometer Lambda 100 da Heine, foi utilizada a escala de acuidade visual fornecida pelo próprio instrumento, que se baseia na projeção de um feixe luminoso de xenônio com optotipos da tabela de Snellen. Estes apresentam-se em forma

de linhas paralelas de alto contraste e bordas bem definidas e com diferentes frequências espaciais na região macular (anexo 3). Para o Orifício Estenopeco Múltiplo, usou-se a tabela de Rosenbaum, sem correção óptica para perto, a uma distância padronizada de 35 cm do olho do paciente (anexo 5)

Encerrada esta etapa, os pacientes tiveram seus olhos reexaminados, a fim de classificar suas cataratas de acordo com os critérios utilizados pela classificação de LOCS II (anexo 2), seguido de exame detalhado do segmento posterior para descartar lesões ou alterações que excluíssem o paciente da pesquisa.

A classificação cirúrgica da catarata pode variar quanto à intensidade e localização. Para fins de padronização e possibilidade de comparação em diversos estudos, utilizou-se para este trabalho a Lens Opacities Classification System II, também conhecida como classificação de LOCS II. Esta classificação é feita com imagens fornecidas pelo exame em lâmpada de fenda direta com retroiluminação que graduam a opacidade e coloração do núcleo do cristalino, o grau de opacidade e quantificam a opacidade na região subcapsular posterior.

Com vistas a correlacionar os valores de acuidade visual obtida pelo Retinometro Lambda 100 Heine e o Buraco Estenopeco com a classificação morfológica da catarata, classificou-se a intensidade da catarata de forma subjetiva em quatro grupos distintos. Foram divididas em: opacidade leve do cristalino, aquelas que englobam as cataratas do tipo nuclear 1+, cortical anterior 1 e 2+ e subcapsular posterior 1+; as opacidades moderadas do cristalino, definidas pelas cataratas do tipo nuclear 2+ e 3+, cortical anterior afetando eixo visual e cataratas do tipo subcapsular posterior 2+, as opacidades avançadas do cristalino, cujos

pacientes apresentam cataratas do tipo nuclear 4+ e subcapsular posterior 3+ e 4+ e por último, o grupo de pacientes com catarata branca ou total.

Além da divisória em grupos de intensidade da catarata, fez-se uma segunda análise do trabalho baseado na acuidade visual pré-operatória. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo formado pelos pacientes com acuidade visual pré-operatória menor do que 20/200 e o segundo grupos com aqueles pacientes que apresentam acuidade visual pré-operatória maior ou igual a 20/200 para a tabela de Snellen graduada a 6 metros de distância.

O trabalho utilizou o Retinometer Lambda 100 fabricado pela empresa Heine®. Trata-se do primeiro instrumento compacto para avaliar a acuidade visual de pacientes com catarata e outras opacidades oculares. De acordo com o fabricante, é um instrumento leve, compacto, de fácil manuseio, controle simples, pesando em torno de 100g. Auxilia no diagnóstico e prognóstico confiável da acuidade visual final após cirurgia da facectomia para correção de opacidades do cristalino. É feito com a *Xenon Halogen Technology* (XHL) e tem controle de brilho e luminosidade.

Em um segundo momento, após os pacientes terem realizados a cirurgia de facectomia com implante da lente intraocular e encerrado o processo de recuperação pós-operatória, que em média, dura cerca de 30 dias, os mesmos foram reavaliados e sua acuidade visual novamente medida com a melhor correção, a fim de confirmar a confiabilidade dos testes na previsão da acuidade visual final.

O estudo permitiu analisar algumas variáveis que podem interferir na confiabilidade dos instrumentos utilizados. Dentre elas o grau de opacidade do cristalino, a idade,

a compreensão do exame e a diferença de curvatura corneana.

Os participantes submeteram-se aos dois instrumentos descritos e uma comparação entre eles foi elaborada baseando-se na ficha de avaliação utilizada (anexo 2)

As variáveis avaliadas foram apresentadas em tabelas com distribuição de frequência absoluta e relativa. A significância estatística das diferenças das médias entre as variáveis quantitativas foram verificadas por meio do teste t-Student pareado e as diferenças das variâncias foram verificadas por meio da análise da variância (ANOVA) com medidas repetidas, seguida pelo teste *post-hoc* de Bonferroni para as comparações múltiplas. A normalidade das variáveis foram testadas pelo teste de Shapiro Wilk. O nível de significância foi de 5%, e os resultados foram considerados estatisticamente significativos aqueles cujo valor de *p* foi inferior a 0,05, sempre considerando as hipóteses alternativas bicaudais.

As informações coletadas formaram um banco de dados desenvolvido no programa Excel® for Windows e a análise estatística foi realizada através dos softwares *STATA® 11 SE* e *SPSS® 16.0*.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica com Seres Humanos do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO, São Paulo, SP para validação.

RESULTADOS

Inicialmente, selecionam-se 48 pacientes e 56 olhos. Cinco pacientes apresentaram critérios de não inclusão. O estudo foi realizado com 43 pacientes e 51 olhos. Estes pacientes foram divididos de acordo com a classificação da catarata (figura 1).

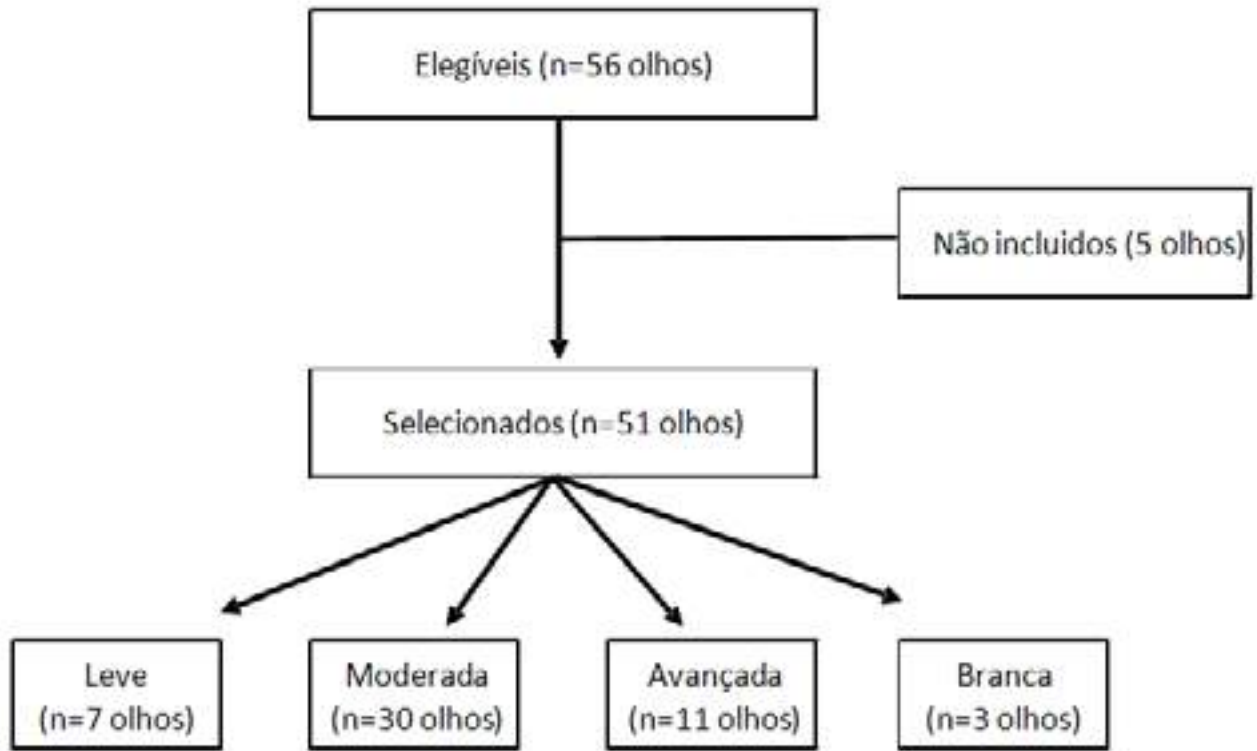


Figura 1: Fluxograma com a caracterização da amostra

A maioria dos pacientes deste estudo eram do sexo feminino (55,8%), com média de idade de 69 anos e desvio padrão de 9,9, variando entre 48 e 92 anos. O olho esquerdo foi o mais

acometido, em 56,8% das vezes. Não foram encontradas diferenças relevantes ao analisar essas características por grupo, conforme pode ser verificado na (tabela 1):

Tabela 1 – Dados demográficos dos tipos de cataratas

Característica		Leve	Moderada	Avançada	Branca	Total	P
Sexo: N (%)	Feminino	4 (66,7)	13 (50,0)	5 (62,5)	2 (66,7)	24 (55,8)	0,818
	Maculino	2 (33,3)	13 (50,0)	3 (37,5)	1 (33,3)	19 (44,2)	0,603
Idade (média±DP)		72,4±8,6	64,5±3,5	68,8±9,9	74,0±19,7	69,2±9,9	0,603
Lateralidade: N (%)	Olho Direito	4 (57,1)	13 (43,3)	4 (36,4)	1 (33,3)	22 (43,1)	0,731
	Olho Esquerdo	3 (42,8)	17 (56,7)	7 (63,6)	3 (66,7)	29 (56,8)	

O exame realizado com o Retinometer teve 35,3% de resultados satisfatórios, condição em que o aparelho estimou exatamente o resultado encontrado após o procedimento cirúrgico. Em 2 casos o resultado foi hiperestimado (3,9%) e em 31 casos (60,8%) hipostimado.

Os resultados foram mais satisfatórios no

grupo de catarata leve, onde 71,4% dos casos o resultado pré-operatório estimou exatamente o resultado de pós-operatório, seguida pelo grupo de catarata moderada, que teve um resultado satisfatório de 43,3%. Nos grupos de catarata avançada e branca não houve nenhum resultado considerado satisfatório (tabela 2).

Tabela 2 – Revisão da avaliação pré-operatória, utilizando Retinometer, por grupo de catarata.

Catarata	Hipoestimou N (%)	Estimou N (%)	Hiperestimou N (%)	Total N (%)
Leve	0 (0)	5 (71,4)	2 (28,6)	7 (100)
Moderada	17 (56,7)	13 (43,3)	0 (0)	30 (100)
Avançada	11 (100)	0 (0)	0 (0)	11 (100)
Branca	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Total	31 (60,8)	18 (35,3)	2 (3,9)	51 (100)

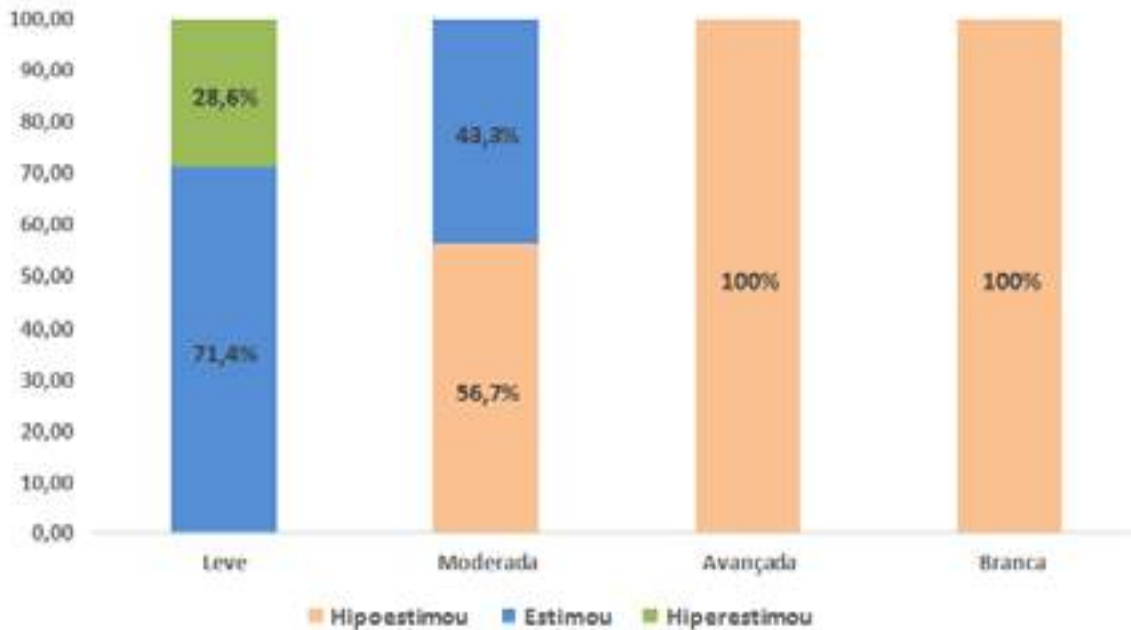


Figura 2 – Resultado da avaliação pré-operatória, utilizando Retinometer, por grupo de catarata.

Ao se analisar os resultados, e levando-se em consideração a classificação da catarata, pode-se observar que a catarata leve teve um logMAR médio na avaliação pré-operatória similar com a avaliação pós-operatória:

0,19±0,1 versus 0,22±0,4, sem diferença significativa (p=0,837). Já nos outros níveis de catarata, os resultados de pós operatório foram estatisticamente diferentes dos de pré-operatório, conforme tabela número 3.

Tabela 3 – Comparação pré e pós operatório dos níveis de catarata utilizando Retnometer.

Catarata	n	logMar Retimeter		logMar Pós operatório		p
		Média	DP	Média	DP	
Leve	11	0,19	0,1	0,22	0,4	0,837
Moderada	7	0,26	0,1	0,07	0,1	<0,001
Avançada	30	0,83	0,3	0,07	0,8	<0,001
Branca	3	1,17	0	0,19	0,2	0,001

Ao se utilizar, no pré-operatório, o aparelho Rosenbaum, obteve-se 29,4% de resultados satisfatórios (15 casos). Em 35 olhos (68,6%) o resultado foi hipoestimado e em 1

caso (2,0%) hiperestimado.

Ao analisar-se o resultado por grupo, verificou-se que o grupo de catarata leve foi aquele com maior número de resultados

satisfatórios, 57,1% dos casos, seguido pelo grupo de catarata moderada, que teve um resultado satisfatório de 36,7.

Nos grupos de catarata avançada e branca não houve nenhum resultado considerado satisfatório (tabela 4).

Tabela 4 – Resultado da avaliação pré-operatória, utilizando Rosenbaum por grupo de catarata.

Catarata	Hipoestimou N (%)	Estimou N (%)	Hiperestimou N (%)	Total N (%)
Leve	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	7 (100)
Moderada	19 (63,3)	11 (36,7)	0 (0)	30 (100)
Avançada	11 (100)	0 (0)	0 (0)	11 (100)
Branca	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Total	35 (68,6)	15 (29,4)	1 (2,0)	51 (100)

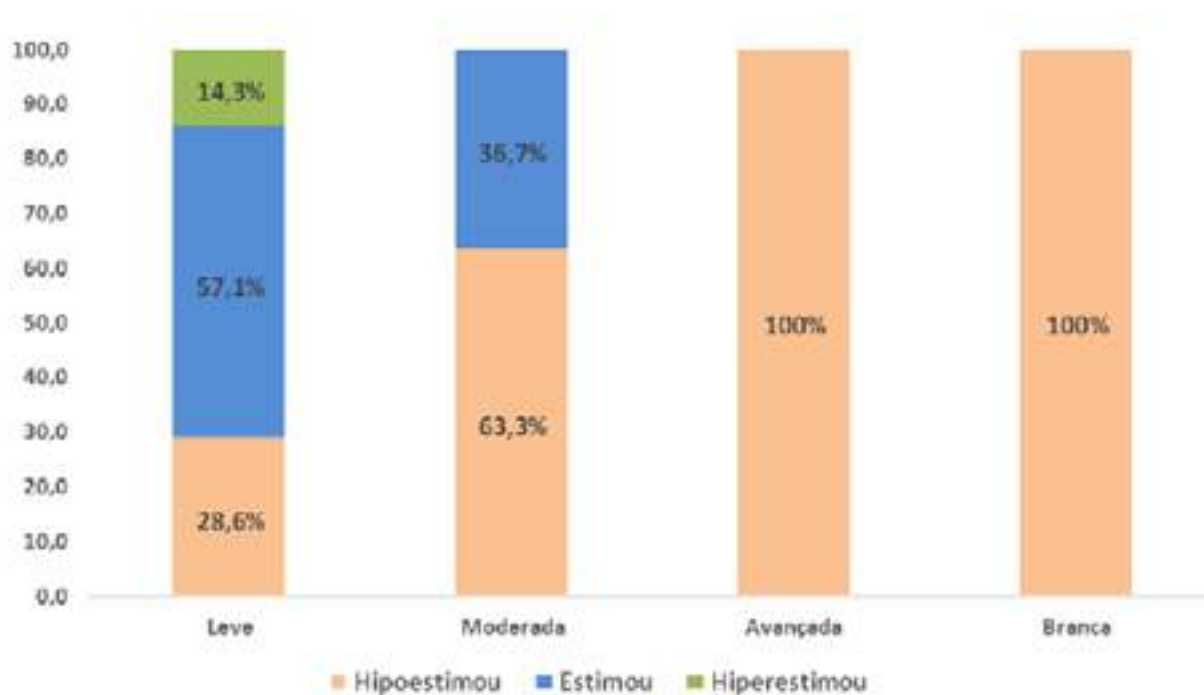


Figura 3 – Resultado da avaliação pré-operatória, com uso do aparelho de Rosenbaum, por grupo de catarata

Ao estudar os valores médios do logMAR na avaliação pré-operatória versus pós-operatória, observou-se que os pacientes que tinham catarata leve tiveram uma média pré-operatória de $0,32 \pm 0,3$ e uma média pós

operatória de $0,22 \pm 0,1$, sem diferença com relevância estatística ($p=0,582$). Já nos outros níveis de catarata, os resultados de pós operatório foram estatisticamente diferentes dos resultados de pré operatório, conforme tabela 5.

Tabela 5 – Comparação pré e pós-operatória dos níveis de catarata utilizando Rosenbaum

Catarata	n	logMar Retimeter		logMar Pós operatório		p
		Média	DP	Média	DP	
Leve	11	0,32	0,3	0,22	0,4	0,582
Moderada	7	0,25	0,1	0,07	0,1	<0,001
Avançada	30	1,03	0,4	0,07	0,8	<0,001
Branca	3	1,5	0,2	0,19	0,2	0,001

O segundo critério de avaliação realizado foi através da medida da acuidade visual pré-operatória. Ao analisar-se os pacientes com acuidade visual pré-operatória menor do que 20/200 encontra-se um resultado melhor com o método do Retinômetro Lambda 100 Heine em comparação à Tabela de Rosenbaum em auxílio com o Buraco Estenopeico. Nestes pacientes, a confiabilidade do Retinometer confirmou -se em 20 pacientes dos 34 analisados, ou seja, cerca de 59%, enquanto que, a confiabilidade

prognósticas com a Tabela de Rosenbaum foi precisa em 14 pacientes dos 34 analisados, estimando 41% dos pacientes.

No grupo daqueles com acuidade visual pior ou igual a 20/200, ambos os métodos prognósticos tiveram resultados ruins, sendo o método de Rosenbaum levemente superior, com precisão de apenas 18% dos casos, contra 12 % dos casos com o método do Retinometro Lambda 100 da Heine (tabela 6).

Tabela 6 – Comparação prognóstica entre os métodos Retinometer e Rosenbaum

Catarata	Retimeter Heine		Rosenbaum	
	BOM N (%)	RUIM N (%)	BOM N (%)	RUIM N (%)
AV < 20/200	20 (59%)	14 (41%)	14 (41%)	20 (59%)
AV > 20/200	2 (12%)	15 (88%)	3 (18%)	14 (82%)
TOTAL	22 (43%)	29 (57%)	17 (33%)	34 (77%)

AV - Acuidade Visual / Bom - AV corrigida com diferença de até 1 linha do previsto / Ruim - AV corrigida com diferença maior que 1 linha do previsto

DISCUSSÃO

De acordo com a literatura⁵⁻⁸, há vários exames capazes de estimar a acuidade visual pós-operatória de pacientes que necessitam ser submetidos à cirurgia de facectomia. Com este conhecimento, pode-se oferecer uma expectativa mais real sobre os resultados visuais, diminuir riscos cirúrgicos desnecessários e minimizar a quantidade de pacientes insatisfeitos com uma cirurgia que não alcançou as expectativas criadas.

Este estudo tem-se como finalidade avaliar a confiabilidade de dois exames em determinar o prognóstico visual de pacientes submetidos à cirurgia de facectomia. Tanto o Retinometer Lambda 100 Heine, quanto o Buraco Estenopeico em associação com a Tabela de Rosenbaum se mostraram exames práticos, simples, de fácil realização e com taxa de sucesso que chega a cerca de 87% na literatura.

Como forma de padronização, os pacientes selecionados para o estudo foram avaliados de acordo com o grau de opacidade do cristalino e de acordo com a acuidade visual pré-operatória. Esta divisão permite que se tenha

uma visão mais dinâmica dos pacientes e uma confiabilidade melhor nos exames prognóstico utilizados para indicação da cirurgia de facectomia com implante de lente intra-ocular.

Ao se analisar os pacientes de acordo com o grau de opacidade do cristalino os quais foram divididos de forma subjetiva em opacidades leves, moderadas, avançadas e total ou branca, tanto o método prognóstico do Retinometro Heine Lambda 100, quanto o Buraco Estenopeico utilizado em conjunto com a Tabela de Rosenbaum mostraram-se bons métodos preditivos, principalmente em cataratas ainda não muito densas. O número de casos satisfatórios encontrados com o uso de Retinômetro Lâmbda 100 da Heine neste estudo foi de 100% para as cataratas leves, enquanto que para o método utilizando o Buraco Estenopeico combinado com a Tabela de Rosenbaum, a taxa de sucesso foi de 71,4%.

Em contrapartida, percebeu-se que a taxa de sucesso do exame cai proporcionalmente ao grau de opacidade do cristalino. Para os pacientes com opacidades moderadas do

cristalino, o método de Retinometro Lambda 100 da Heine estimou menos da metade dos casos, 43,3% mais precisamente, enquanto que o Buraco Estenopeico combinado com a Tabela Rosenbaum teve uma estimativa precisa em apenas 36,7% dos pacientes avaliados. Ambos os métodos se mostram ainda mais ineficazes para as opacidades avançadas e para as cataratas brancas, não obtendo sucesso em nenhum dos pacientes avaliados.

Esse resultado já era esperado de certa forma e deve-se ao fato de que ambos os exames baseiam-se no princípio da propagação e projeção luminosa até a área central da visão como forma de fornecer uma estimativa na acuidade visual pós-operatória. Logo, espera-se que, em pacientes com cataratas mais densas, tenham uma dispersão da luz maior, conhecido como fenômeno de *scattering*, e com isso, um obscurecimento das imagens de objetos finos vistos pelos pacientes com cataratas e menor sensibilidade ao contraste.

Ao se utilizar uma forma diferente para avaliar a confiabilidade do retinômetro de Heine e do Buraco Estenopeico associado à Tabela de Rosenbaum, ao analisarmos os pacientes de acordo com a acuidade visual pré-operatória, percebe-se que pacientes com acuidade visual menor do que 20/200 tiveram um resultado melhor com o método do Retinometro Lambda 100 Heine em comparação à Tabela de Rosenbaum em função com o Buraco Estenopeico. Enquanto que no grupo de pacientes com acuidade visual pior ou igual a 20/200, ambos os métodos prognósticos tiveram resultados ruins, sendo o Rosenbaum levemente superior, com dados em apenas 18% dos casos, contra 12 % dos casos com o método do Retinometro Lambda 100 da Heine.

A grande quantidade de resultados insatisfatórios com o Retinometro Lambda 100 da Heine e o Buraco Estenopeico em Conjunto com a Tabela de Rosenbaum foi maior do que na literatura analisada. Entretanto, ao se analisar detalhadamente esta referência⁶⁻⁸, justifica-

se essa diferença estatística ao fato de que os outros autores consideraram como resultado satisfatória uma faixa ampla de acuidade visual pós-operatória, que variou em até três linhas de visão pela Tabela de Snellen, enquanto neste trabalho considerou-se satisfatório o exame com resultados de uma variação de no máximo uma linha de visão pela Tabela de Snellen⁶⁻⁸.

Outro critério analisado isoladamente que se mostrou um importante fator de confusão para o exame foi o valor de ceratometria de cada paciente. Ao se analisar separadamente os três pacientes, percebe-se que estes tem em comum uma variação maior ou igual a 2,50 dioptrias entre os meridianos de curvatura mais plana e de maior curvatura da córnea. No processo de refração ocular, um sistema óptico perfeito seria aquele em que todo raio paralelo de luz que incida diretamente sobre a superfície ocular e não sofra interferência ao atravessar o meio ocular, teria focalização em um único ponto da retina. No entanto, não se encontra um sistema ocular perfeito na prática. Em todos os olhos avaliados, as curvaturas da córnea e do cristalino foram incapazes de formar uma esfera geometricamente perfeita e, além disso, outros componentes intraoculares podem contribuir para o desvio dos raios de luz que atravessam o sistema ocular, visto que possuem diferentes índices de refração. Sendo assim, espera-se encontrar maiores imperfeições visuais em pacientes com grandes diferenças ceratométricas, uma vez que esse sistema refrata raios múltiplos em varias direções, formando uma frente de onda com aberrações.

Dessa forma, a utilização do Retinometro Lambda 100 Heine e do Buraco Estenopeico em conjunto com a Tabela de Rosenbaum apresentam a capacidade de fornecer apenas uma estimativa da acuidade visual pós-operatória para os pacientes submetidos à cirurgia de facectomia com implante de lente intra-ocular. Não devem portanto, ser determinantes na indicação ou contra-indicação do procedimento cirúrgico.

CONCLUSÃO

Os exames realizados no pré-operatório foram mais precisos nas cataratas leves. Nesse estágio da doença, o valor do logMAR encontrado nos exames foi similar, sem diferença relevante, ao encontrado no pós operatório, tanto quando utilizado o Retinometer ($p=0,837$) como o Rosenbaum ($p=0,582$). Nos demais estágios da doença, houve diferença significativa entre os resultados pré e pós operatório.

Ao se analisar os tipos de exames realizados, o retinometer apresenta uma eficiência melhor, por estimar corretamente 18 de 51 olhos (35,3%) e 5 de 7 olhos (71,4%) dos olhos com catarata leve, enquanto o Rosenbaum estimou corretamente 15 de 51 olhos (29,4%)

e 4 de 7 (57,1%) dos olhos com catarata leve. Porém essa diferença não tem significância estatística ($p=0,672$).

O grau de opacidade do cristalino, assim como a acuidade visual pré-operatória, influencia diretamente na confiabilidade do exame, e é inversamente proporcional para os dois critérios analisados.

Os exames não devem ser determinantes para a indicação do procedimento, porém, aliados a um bom exame clínico e a experiência do profissional, podem contribuir na relação médico paciente, nas expectativas depositadas sobre o procedimento e na redução de cirurgias realizadas de forma desnecessárias.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Ophthalmology. O cristalino e a catarata: 2014-2015. São Paulo: AAO; 2015. (Curso da Ciência Básica e Clínica, seção 11).
2. Yanoff M, Duker JS. Oftalmologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
3. Kara-José N, Bicas HE, Carvalho RS. Cirurgia de Catarata: necessidade social. São Paulo: C & D; 2008. p.33-45.
4. Snellinger T, Evans JR, Ravilla T, Foster A. Surgical interventions for age-related cataract. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD001323.
5. Chiacchio BB, Sato RM, Siqueira RB, Marques FF. Fidelidade do "potential acuity meter" (PAM) no prognóstico da acuidade visual pós-operatória de cirurgia de catarata. Arq Bras Oftalmol. 2008;71(6):805-8.
6. Odom JV, Chao GM, Weinstein GW. Preoperative prediction of postoperative visual acuity in patients with cataracts: a quantitative review. Doc Ophthalmol. 1988;70(1):5-17.
7. Tharp A, Cantor L, Yung CW, Shoemaker J. Prospective comparison of the Heine retinometer with the Mentor Guyton-Minkowski potential acuity meter for the assessment of potential visual acuity before cataract surgery. Ophthalmic Surg. 1994;25(9):576-9.
8. Colombo-Barboza GN, Hida WT, van den Berg A, Rocha HC, Malavazzi GR, Colombo-Barboza LR, et al. Confiabilidade da previsão da acuidade visual pós-operatória de catarata mediante medição da acuidade visual pré-operatória utilizando o retinômetro Heine Lambda 100. Arq Bras Oftalmol. 2010;73(3):244-49.

Uma análise da relação entre fatores de risco para síndrome metabólica e pacientes em primeiro episódio psicótico

An analysis of the relationship between risk factors for metabolic syndrome and patients in the first psychotic episode

Alessandra Vargas Alves Nunes¹, Mariane Quieroti Rodrigues¹, Polnic Chueri Lima¹, Marcio Andrei Zanini¹
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Pacientes no primeiro episódio psicótico, nunca medicados, apresentam alterações metabólicas, que podem aumentar o risco para síndrome metabólica e de doença cardiovascular. A detecção e a intervenção no primeiro episódio psicótico fornecem oportunidade única de instituição de medidas preventivas para eventuais perdas e complicações inerentes a doenças crônicas. A co-ocorrência de psicose e alterações metabólicas na prática clínica pode ser prevenida, por meio da identificação dos fatores de risco desta comorbidade e com a realização de intervenções psicoeducacionais precoces, que possam contribuir para reduzir esta comorbidade. Qualquer alteração clínica observada deve ser tratada ou encaminhada ao médico de assistência primária ou especialista. Informações obtidas pelo monitoramento dos fatores de risco devem guiar a seleção dos agentes antipsicóticos. Esse estudo evidenciou que a comorbidade entre alterações metabólicas e primeiro-episódio de psicose podem aparecer em pacientes que nunca usaram a medicação antipsicótica e podem ser decorrentes de maus-tratos na infância; fatores de estilo de vida como uso de tabaco; dietas inadequadas; inatividade física; estresse de vida precoce; e gênero e alterações genéticas. O uso de alguns antipsicóticos podem agravar esta comorbidade entre psicose e síndrome metabólica a longo prazo.

Descritores: Síndrome metabólica; episódio psicótico; doença cardio-vascular.

ABSTRACT

Drug-naïve, first-episode psychosis patients reported metabolic alterations that could increase the risk to metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Detection and intervention in first-episode psychotic provide a unique opportunity to establish preventive measures of possible losses and complications inherent to chronic diseases. The co-occurrence of psychosis and metabolic alterations in clinical practice can be prevented by identifying the risk factors of this comorbidity. The performance of early psychoeducational interventions may contribute to reduce this comorbidity. Any clinical findings should be treated or referred to the primary care physician or specialist. Information obtained by monitoring risk factors should guide the selection of antipsychotic agents. This article shows that comorbidity between metabolic alterations and first-episode of psychosis may appear in patients who have never used antipsychotic medication and may be the result of lifestyle factors such as child maltreatment; tobacco use; inadequate diets; physical inactivity; early life stress; and gender and genetic changes. The use of some antipsychotics may aggravate the comorbidity between psychosis and long-term metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome; psychotic episode; cardio-vascular disease.

Correspondência:

Alessandra Vargas Alves Nunes
E-mail: dadonunes@hotmail.com
Data de submissão: 08/01/2021
Data de aceite: 25/01/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Psiquiatria 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

Primeiro episódio psicótico (PEP) é considerado pela literatura como o estágio inicial da doença, o surgimento dos primeiros sintomas ou, até mesmo, o início do tratamento¹. O termo é mais apropriado para os quadros iniciais, cujo diagnóstico só pode ser confirmado com a evolução, porém é bastante comum que esses pacientes evoluam para esquizofrenia ou transtorno bipolar². Pacientes de PEP podem ter alterações metabólicas, que contribuem para o desenvolvimento de síndrome metabólica e doenças cardiovasculares³.

Pacientes psicóticos apresentam aumento das taxas de mortalidade e significativa redução da expectativa de vida, quando comparados com a população em geral. Isso se deve tanto em decorrência de mortes por causas naturais quanto por não-naturais. A taxa de mortalidade nesses pacientes chega a ser 3 vezes maior do que as pessoas não portadoras da doença, devido à maior prevalência e à gravidade das condições clínicas, e a expectativa de vida é 20% menos do que na população geral⁴.

A maior incidência de mortalidade em pacientes psicóticos está relacionada às taxas elevadas de doenças respiratórias; doenças cardiovasculares; acidente vascular cerebral, sendo as doenças cardiovasculares a primeira causa de morte em pacientes esquizofrênicos. Esses pacientes possuem aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio em comparação com pacientes com as mesmas características sócio demográficas não esquizofrênicos. São diversos os fatores que contribuem para tal fenômeno, alguns relacionados aos sintomas do transtorno, outros a complicações dos tratamentos e outros ainda ao estilo de vida e hábitos dos pacientes⁴⁻⁵.

O fardo que é o risco cardiovascular aumentado em pacientes esquizofrênicos tem origem multifatorial. No entanto, alguns fatores de risco modificáveis apresentam um papel importante no desenvolvimento de alterações

metabólicas sendo eles: tabagismo, obesidade, dislipidemia, diabetes e hipertensão⁶. Quando comparados com pessoas da mesma idade e sexo, pacientes esquizofrênicos apresentam maiores taxas de dependência de nicotina (70–80% vs 25–30%), obesidade (45–55% vs 31–39%), diabetes (13% vs 3%), dislipidemia (25–69% vs 24–48%) e hipertensão (27% vs 17%)⁷.

Muitos clínicos utilizam os critérios de síndrome metabólica (MetS) para auxiliá-los na prevenção de alterações metabólicas. A MetS junta uma coleção de achados anormais clínicos e metabólicos que são preditivos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁸.

Os pacientes portadores de doenças mentais graves como os do espectro da esquizofrenia têm risco aumentado à síndrome metabólica (MetS), caracterizada por obesidade, dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial, que estão relacionados à pior expectativa de vida⁷. As alterações da MetS em pacientes psicóticos podem estar relacionadas à dieta inadequada, falta de atividade física, uso de medicações psicotrópicas ou a própria doença e frequentemente estão relacionados a cursos desfavoráveis⁹. Pacientes do espectro da esquizofrenia decorrentes dos sintomas negativos são mais sedentários, fazem menor atividade física, o que levaria à maior prevalência de MetS¹⁰.

Muitos fatores de risco além do estilo de vida relacionam psicose e MetS, como o uso dos antipsicóticos de segunda geração¹¹. O uso a longo prazo de antipsicótico está associada a ganho de peso significativo, dislipidemia e resistência a insulina¹². No entanto, pesquisas indicam que fatores de risco cardiometabólicos já ocorrem nos primeiros episódios psicóticos, antes do início de uso de antipsicóticos, levando a hipótese que outros fatores causais estão relacionados com MetS no espectro da esquizofrenia¹³.

A detecção e a intervenção precoces fornecem oportunidade única de instituição

de medidas preventivas de eventuais perdas e complicações inerentes a doenças crônicas. Tendo em vista a importância de prevenir o fardo que doenças mentais graves proporcionam ao paciente e assim melhorar sua qualidade de vida, identificar e tratar precocemente pacientes em primeiro episódio psicótico é fundamental, assim como identificar e prevenir fatores de risco para outras comorbidades nessa fase, que posteriormente podem agravar o prognóstico dos estados psicóticos.

OBJETIVOS

O presente estudo é uma revisão bibliográfica sobre a relação entre primeiro episódio psicótico e alterações metabólicas. Este estudo busca analisar os artigos que avaliam os fatores de risco desta comorbidade entre primeiro-episódio psicótico e síndrome metabólica. O termo comorbidade deve ser utilizado apenas para descrever a coexistência de transtornos ou doenças, e não de sintomas. O estudo de comorbidade é importante, pois os indivíduos com a comorbidade psicótica e alterações metabólicas têm pior prognóstico e esta comorbidade poderá levar à um prejuízo ocupacional, maior gravidade de sintomas e pior qualidade de vida.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão da literatura sobre evidências de comorbidade

entre pacientes em primeiro episódio psicótico e síndrome metabólica. Os artigos foram retirados das fontes *PsychINFO*, *the Cochrane Review* e *Pubmed Database*. Utilizou-se os termos: *first-episode psychosis and metabolic syndrome*.

Foram selecionados para o estudo artigos com relevância ao tema proposto, que visse a associação de síndrome metabólica em pacientes em primeiro episódio psicótico.

Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos publicados no idioma inglês até 2020. Os artigos selecionados poderiam ser epidemiológicos, caso controle, longitudinal, revisão sistemática e metanálise que correlacionam pacientes em primeiro episódio psicótico e aparecimento de fatores de risco para síndrome metabólica.

Critérios de não inclusão

Artigos não originais, caso controle, que não falem exclusivamente de pacientes em primeiro episódio psicótico.

RESULTADOS

Foram obtidos 46 artigos e, dentre esses, 20 artigos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão. Os artigos selecionados foram resumidos na tabela 1, descrevendo se houve ou não alteração metabólica e qual alteração apresentada nos pacientes em primeiro episódio psicótico.

Tabela 1: Artigos publicados sobre comorbidade entre síndrome- metabólica e primeiro-episódio de psicose

Autores e ano	Tipo artigo	Primeiro-episódio psicótico	Síndrome metabólica	Fatores de risco
(Perry et al., 2016) ¹⁴	Revisão sistemática de 1436 estudos	sim	sim	Resistência á insulina e intolerância á glicose
(Steiner et al., 2017) ¹⁵	Original/24 pacientes de primeiro-episódio nunca tratados 24 controles	sim	sim	Resistência á insulina e á glicose, fumantes
(Correll et al., 2014) ¹⁶	Original/ 394 pacientes de primeiro-episódio com tratados antipsicóticos	sim	sim	Estilo de vida não saudável , medicação antipsicótica e fumantes

Autores e ano	Tipo artigo	Primeiro-episódio psicótico	Síndrome metabólica	Fatores de risco
(Tosato et al., 2020) ¹⁷	Original/148 pacientes com primeiro episódio de psicose	sim	sim	Trauma infantil
(Benseñor et al., 2012) ¹⁸	Original/2 anos após o primeiro-episódio psicótico (n=82)	sim	sim	Sedentarismo Fumantes
(Foley & Morley, 2011) ¹⁹	Revisão sistemática 21 estudos	sim	sim	Ganho de peso
(Phutane et al., 2011) ²⁰	Original estudo 56 pacientes de primeiro episódio e 145 controles	sim	sim	Fumantes e hipertensão
(Cordes et al., 2017) ²¹	Original/144 pacientes psicóticos não medicados e 3995 controles	sim	sim	Hipertensão, aumento de circunferência abdominal e aumento de glicose
(Bioque et al., 2018) ²²	Original estudo/ 335 pacientes de primeiro episódio de psicose e 253 controles	sim	sim	Agravamento progressivo das alterações metabólicas nos primeiros 2 anos do início da doença
(Ryan, et al., 2003) ²³	Original estudo/ 26 pacientes de primeiro episódio de psicose e 26 controles	sim	sim	Intolerância á glicose
(Suvitaival et al., 2016) ¹³	Original estudo/ 36 pacientes de primeiro episódio de psicose e 19 controles	sim	sim	Antipsicóticos que induzem ganho de peso Perfil de fármaco metabólicos
(Misiak, et al., 2017) ²⁴	Revisão sistemática 57 estudos de primeiro episódio de psicose sem nunca terem sido medicados	sim	sim	Genética e ambiente de dieta não saudável
(Hepgul et al., 2012) ²⁵	Original estudo 96 pacientes de primeiro episódio de psicose e 99 controles	sim	sim	Maus-tratos na infância
(Chen et al., 2016) ²⁶	Original estudo 60 pacientes de primeiro episódio de psicose e 28 controles	sim	sim	Homens têm maior risco de resistência á insulina e dislipidemia do que as mulheres
(Morlán-Coarasa et al., 2016) ²⁷	Original estudo 180 pacientes de primeiro episódio de psicose nunca medicados acompanhados por 3 anos com o uso de antipsicóticos	sim	sim	Medicação antipsicótica
(Verma S, et al., 2009) ²⁸	Original estudo 180 pacientes de primeiro episódio de psicose nunca medicados	sim	sim	Ligação genética

Autores e ano	Tipo artigo	Primeiro-episódio psicótico	Síndrome metabólica	Fatores de risco
(Attux, et al., 2007) ³	Original estudo 57pacientes de primeiro episódio de psicose acompanhados por 6 meses com uso de antipsicóticos	sim	sim	Medicação antipsicótica, 29,5% desenvolveram ganho de peso e alterações em parâmetros metabólicos em 6 meses de uso de antipsicóticos
(Wu et al., 2013) ²⁹	Original estudo 70 pacientes de primeiro episódio de psicose nunca medicados e 44 controles	sim	sim	Apolipoproteína A1 Triglicerídeos HDL Insulina C-peptídio
(Garcia-Rizo et al., 2017) ³⁰	Original estudo 84 pacientes de primeiro episódio de psicose nunca medicados e 98 controles	sim	sim	Intolerância a glicose e diabetes mellitus tipo 2
(Spelman, et al., 2007) ³¹	Original estudo 38 pacientes de primeiro episódio de psicose nunca medicados e 38 controles 44 parentes em primeiro-grau	sim	sim	Intolerância à glicose

DISCUSSÃO

A revisão dos artigos evidenciou que a comorbidade entre alterações metabólicas e primeiro- episódio de psicose podem aparecer em pacientes que nunca usaram a medicação antipsicótica e podem resultar de fatores de estilo de vida como uso de tabaco, dietas inadequadas, inatividade física, estresse de vida precoce, gênero e alterações genéticas. O uso de alguns antipsicóticos podem agravar esta comorbidade entre psicose e MetS a longo prazo.

No estudo publicado por Benseñor em 2013¹⁸, feito em São Paulo, relatou que dentre os 82 pacientes em primeiro episódio psicótico, 29.3% apresentaram hipertensão, 11.0% diabetes, 39.0% dislipidemia, 48.8% eram sobrepeso ou obesos e 19.5% tinham MetS. Além disso, a maioria (72%) era sedentária e tinham uma ingestão alta de carboidratos e

gorduras e, baixa ingestão de frutas e vegetais. Surpreendentemente as taxas de consumo de álcool e de cigarros eram baixas (7,3% e 25,6% respectivamente)¹⁸. Estudos em diferentes países mostram um perfil de risco cardiovascular similar ao encontrado nesse artigo.

As alterações metabólicas no primeiro episódio de psicose, tais como obesidade, diabetes, dislipidemia ocorrem com maior frequência do que a população em geral. Em relação aos transtornos psicóticos, pacientes esquizofrênicos têm maiores prevalências de sobrepeso e obesidade com distribuição até 3,4 vezes maior de gordura visceral, independente de qualquer efeito medicamentoso³².

Perry achou uma associação entre o primeiro episódio psicótico e estados pré-diabéticos medidos por teste de tolerância à

glicose e a insulina. Os resultados mostram níveis mais baixos de tolerância à glicose. Já Misiak observou um perfil de triglicérides levemente mais alto no PEP, indicando que pacientes na fase inicial de distúrbios do espectro da esquizofrenia apresentam distúrbios lipídicos específicos com características pró-aterogênicas (baixos níveis de HDL e altos níveis de triglicerídeos)^{14,24}.

A comorbidade entre psicose e síndrome metabólica impacta tanto na redução da expectativa de vida quanto na qualidade de vida. As pessoas com psicose morrem entre 20 a 25 anos mais cedo e doenças cardiovasculares do que a população em geral³³.

Alguns fatores de risco para a comorbidade entre alterações metabólicas e psicose podem resultar de fatores de estilo de vida não saudáveis como uso de tabaco, dietas inadequadas, inatividade física e alguns antipsicóticos que apresentem efeitos colaterais importantes, como ganho de peso, hiperglicemia, DM2 e dislipidemias³⁴.

No estudo conduzido por Chen em 2016 evidenciou-se que o gênero também influencia nos fatores de risco cardiovasculares. O sexo masculino apresenta uma alteração mais severa da resistência à insulina, bem como um risco mais pronunciado de dislipidemia. Níveis significativamente mais altos de insulina sérica, resistência a insulina, triglicerídeos e LDL foram observadas em pacientes do sexo masculino do que no feminino²⁶. Estudos anteriores indicaram uma maior prevalência de distúrbios metabólicos glicolipídicos em homens da população em geral³⁵⁻³⁶. No entanto, apenas alguns dados estão disponíveis sobre as relações específicas de gênero entre perfis metabólicos e esquizofrenia do primeiro episódio. É provável que a maior taxa de tabagismo e o aumento do índice de massa corpórea (IMC) em pacientes do sexo masculino sejam responsáveis por essas diferenças²⁶. Outra hipótese para maior incidência masculina seria o papel protetor do

estrógeno para doenças cardiovasculares, já que se tem estudos mostrando que a administração direcionada de estrogênio reverte a síndrome metabólica e implica novas possibilidades para o tratamento do diabetes mellitus. No entanto, os efeitos protetores dos hormônios sexuais femininos no metabolismo conferido às mulheres não são vitalícios, o que se dissipará rapidamente após os 50 anos de idade³⁷. Os pacientes com esquizofrenia no primeiro episódio eram mais jovens, o que explicaria parcialmente os diferentes impactos do gênero nos perfis metabólicos entre nossos pacientes.

Outro fator de risco para a comorbidades entre MetS e psicose pode ser o estresse de vida precoce. Os maus-tratos na infância podem estar relacionados a alterações metabólicas³⁸. Os pacientes com psicose têm aumentado risco de ter tido maus-tratos na infância³⁹. No estudo conduzido por Hepgul em 2012²⁵ sobre primeiro episódio psicótico e alterações metabólicas relatou que os fatores de risco seriam os maus tratos na infância, aumento do IMC e de níveis elevados de proteína C-reativa (PCR). Nesse estudo foram medidos IMC, peso e circunferência abdominal e coletaram PCR em 96 pacientes com primeiro episódio psicótico sendo comparados com 99 casos controles saudáveis. Somente pacientes com trauma na infância tiveram maior IMC (24.9 ± 0.5 kg/m²) e maiores níveis de PCR (0.8 ± 0.3 mg/dl) quando comparados com controles saudáveis (23.4 ± 0.4 kg/m², $p=0.018$ and 0.2 ± 0.1 mg/dl, $p=0.043$ respectivamente). Esse estudo mostrou que o trauma na infância está transversalmente associado a um pior perfil metabólico e inflamatório no primeiro episódio psicótico²⁵.

O estresse de vida precoce pode levar a alterações metabólicas e imunológicas decorrente de alguns mecanismos, como com a perda do *feedback* negativo dos receptores glicocorticoides o que resulta na liberação de cortisol pelo córtex da adrenal, como também na liberação de adrenalina pelo sistema nervoso autônomo⁴⁰.

Pessoas que experimentaram maus-tratos na infância têm maior risco de terem doenças mentais; maior inflamação (aumento dos níveis plasmáticos de proteína-c-reativa) e maiores alterações metabólicas (obesidade, dislipidemia, DM2, hipertensão arterial) na idade adulta. Os maus-tratos na infância podem contribuir para déficit cognitivo e redução de volume hipocampal já nos primeiros episódios de psicose. A disfunção cognitiva que ocorre nos primeiros episódios de psicose pode contribuir para não adesão a estilo de vida mais saudáveis⁴¹⁻⁴³.

Outra explicação para o aumento de MetS em pacientes psicóticos seria a predisposição genética. Uma possível ligação genética entre esquizofrenia e metabolismo anormal da glicose, uma vez que foi visto aumento da incidência de diabetes em familiares de pacientes com esquizofrenia. No entanto, o achado de baixa prevalência de obesidade e dislipidemia no início da doença sugere que o aumento da frequência dessas anormalidades nos pacientes seja um efeito do uso posterior de medicação antipsicótica²⁸. Outros estudos encontram que há um aumento de risco para diabetes em parentes de primeiro-grau de pacientes com esquizofrenia.

Outro agravante para aumento de risco de diabetes em pacientes esquizofrênicos é o uso de antipsicóticos atípicos como olanzapina. O aumento da circunferência abdominal não é comum no início da doença em pacientes não medicados, mas passa a aumentar rapidamente após o início da medicação antipsicótica. No diagnóstico de algumas hiperlipidemias geneticamente determinadas, a genotipagem da apolipoproteína E (apo E) e/ou de genes associados à Hipercolesterolemia Familiar (HF) pode ser considerada^{11,44}.

O aumento de peso com uso de antipsicóticos é considerável, e a maioria ganha >7% do seu peso inicial após 1 ano de tratamento. As maiores taxas de ganho são

com Olanzapina, de 80-86% dos pacientes com aumento do peso >7% no primeiro ano, seguido da Quetiapina 50-65%, e a risperidona com taxas similares 50%¹⁰.

Outro ponto ainda pouco explorado é que pacientes psicóticos podem ter um estilo de vida não saudável previamente, com dieta pobre e pouca atividade física¹⁰. Um estudo mostrou que os indivíduos que desenvolvem psicose têm mais chance de serem menos ativos fisicamente (OR = 3.3, CI 95% 1.4-7.9) e terem baixa capacidade cardiorrespiratória (OR = 2.2, 95% CI 0.6-7.8) quando comparados com a população geral. Os sintomas prodrômicos, que precedem o primeiro episódio psicótico, parecem exercer um papel importante na inatividade física, uma vez que eles podem inibir a iniciativa desses pacientes em se exercitar. Aparentemente, a combinação de predisposição genética, estilo de vida não saudável, sedentarismo e maus hábitos alimentares, que são suscitados por sintomas prodromicos, têm uma tendência a resultar em maior risco de alterações metabólicas e consequentemente um pior risco cardiovascular.

Alguns riscos metabólicos podem estar presentes já no primeiro episódio psicótico, mas, como demonstrado, a maioria vai se desenvolvendo com o tempo, com o uso de medicação e piora dos hábitos de vida, o que nos oferece uma janela importante para estimular a prevenção de alterações cardiovasculares nesses pacientes. O ganho de peso é a primeira alteração que começa assim que o antipsicótico é iniciado. Clínicos deveriam focar em prevenir os riscos metabólicos iniciais, uma vez que os riscos subsequentes são mais difíceis em controlar, tanto através de alterações comportamentais como farmacológicas⁷.

Pensando na prevenção de Mets, pacientes em primeiro episódio deveriam inicialmente receber antipsicóticos com um risco metabólico baixo, ou serem orientados quanto a estratégias para perda de peso, caso seja iniciado o uso de medicações de pior perfil metabólico.

Todos os pacientes que iniciarem tratamento medicamentoso devem ter uma rotina de monitoramento de ganho de peso, do índice de massa corporal, da circunferência abdominal e dos parâmetros metabólicos (pressão, perfil lipídico, glicemia), independentemente de qual antipsicótico tenha sido iniciado^{7, 45}.

CONCLUSÃO

A presente revisão relata que a comorbidade entre primeiro-episódio psicótico e alterações metabólicas são frequentes na prática clínica, e contribuem para pior prognóstico. Esta comorbidade entre primeiro-episódio psicótico e alterações metabólicas pode ocorrer em pacientes que nunca foram tratados com psicotrópicos e pode estar associada à experiência de ter tido história de maus-tratos na infância, ter estilo de vida não saudável, e, vulnerabilidade genética. O uso de alguns antipsicóticos podem agravar a comorbidade entre psicose e MetS ao longo do tempo. A ocorrência de psicose e alterações metabólicas na prática clínica pode ser prevenida, por meio de identificação deste subgrupo e dos fatores de risco desta comorbidade, bem como realizando intervenções psicoeducacionais precoces, que possam contribuir para reduzir esta comorbidade.

É dever do clínico determinar o risco cardiovascular dos indivíduos tratados com antipsicótico a partir da primeira exposição a medicação, assim como monitorar regularmente os fatores de risco para alterações metabólicas ao longo de todo o tratamento, o que raramente acontece na prática clínica.

Esse perfil de risco cardiovascular pode ser feito levando-se em consideração tanto os fatores médicos envolvidos (como: obesidade, dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia e diabetes), assim como os fatores comportamentais: dieta alimentar pobre, tabagismo, sedentarismo) e a partir daí

o monitoramento regular deve ser conduzido e devidamente tratado.

Qualquer alteração clínica observada deve ser tratada ou encaminhada ao médico de assistência primária ou especialista. Informações obtidas pelo monitoramento dos fatores de risco devem guiar a seleção (ou troca) dos agentes antipsicóticos. No entanto, quando as alterações comportamentais não conseguem atenuar o risco metabólico, a troca de medicação deve ser considerada.

Torna-se de extrema importância a prevenção, detecção e tratamento da comorbidade na psicose e MetS, pois esta população de pacientes psicóticos muitas vezes é negligenciada no recebimento de cuidados médicos gerais. Intervenções em psicoeducação oferecidas pela equipe multidisciplinar para pacientes com psicose, podem estimular estilo de vida mais saudável através de alterações comportamentais efetivas focadas em dieta, cessação do tabaco e atividade física.

REFERÊNCIAS

1. Reed SI. First-episode psychosis: a literature review. *Int J Ment Health Nurs*. 2008;17:85-91.
2. Reay R, Mitford E, McCabe K, Paxton R, Turkington D. Incidence and diagnostic diversity in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121:315-19.
3. Attux C, Quintana MI, Chaves AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(4):346-49.
4. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:212-17.
5. Capasso RM, Lineberry TW, Bostwick JM, Decker PA, Sauver J. Mortality. *Schizofr Res*. 2008;98:287-94.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.

7. Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Möller H. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*. 2009;24(6):412–24.
8. Motillo VG, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113–32.
9. Ventriglio A, Baldessarini R J, Vitrani G, Bonfitto I, Cecere AC, Rinaldi A, et al. Metabolic syndrome in psychotic disorder patients treated with oral and long-acting injected antipsychotics. *Front Psychiatry*. 2019;9:744.
10. Vancampfort D, Sweers K, Probst M, Maurissen K, Knapen J, Minguet P, Hert MD. Association of the metabolic syndrome with physical activity performance in patients with schizophrenia. *Diabetes Metab*. 2011;37(4):318–23.
11. Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(9):1997–2004.
12. Stahl SM. *Psicofarmacologia. Bases Neurocientíficas e aplicações práticas*. 4 ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2013.
13. Suvitaival T, Mantere O, Kiesepä T, Mattila I, Pöhö P, Hyötyläinen T, et al. Serum metabolite profile associates with the development of metabolic co-morbidities in first-episode psychosis. *Transl Psychiatry*. 2016;6(11):e951.
14. Perry BI, McIntosh G, Weich S, Singh S, Rees K. The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(11):1049–58.
15. Steiner J, Berger M, Guest PC, Dobrowolny H, Westphal S, Schiltz K, Sarnyai Z. Assessment of insulin resistance among drug-naive patients with first-episode schizophrenia in the context of hormonal stress axis activation. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74(9):968–70.
16. Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, et al. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(12): 1350–63.
17. Tosato S, Bonetto C, Tomassi S, Zanardini R, Faravelli C, Bruschi C, et al. (2020). Childhood trauma and glucose metabolism in patients with first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;113:104536.
18. Benseñor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Mendes MF, Caetano EI, et al. Rotinas de organização de exams e entrevistas no centro de investigação ELSA Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(2):37-47.
19. Foley DL, Morley KI. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(6):609–16.
20. Phutane VH, Tek C, Chwastiak L, Ratliff JC, Ozyuksel B, Woods SW, Srihari VH. Cardiovascular risk in a first-episode psychosis sample: a “critical period” for prevention? *Schizophr Res*. 2011;127(1–3):257–61.
21. Cordes J, Bechdorf A, Engelke C, Kahl KG, Balijepalli C, Löscher C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in female and male patients at risk of psychosis. *Schizophr Res*. 181:38–42.
22. Bioque M, García-Portilla MA, García-Rizo C, Cabrera B, Lobo A, González-Pinto A, et al. Evolution of metabolic risk factors over a two-year period in a cohort of first episodes of psychosis. *Schizophr Res*. 2018;193(2016):188–196.
23. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):284–89.
24. Misiak B, Stańczykiewicz B, Łaczmanski Ł, Frydecka D. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2017;190:18–27.
25. Hepgul N, Pariante CM, Dipsasquale S, Diforti M, Taylor H, Marques TR, et al. Childhood maltreatment is associated with increased body mass index and increased C-reactive protein levels in first-episode psychosis patients. *Psychol Med*. 2012;42(9):1893–1901.
26. Chen S, Broqueres-You D, Yang G, Wang Z, Li Y, Yang F, Tan Y. Male sex may be associated with higher metabolic risk in first-episode schizophrenia patients: a preliminary study. *Asian J Psychiatr*. 2016;21:25–30.
27. Morlán-Coarasa MJ, Arias-Loste MT, la Foz VO, Martínez-García O, Alonso-Martín C, Crespo J, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction in first episode schizophrenia and related psychotic disorders: a 3-year prospective randomized interventional study. *Psychopharmacology*. 2016;233(23–24): 3947–52.
28. Verma S, Subramaniam M, Liew A, Poon LY. Metabolic risk factors in drug-naive patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):997–1000.

29. Wu X, Huang Z, Wu R, Zhong Z, Wei Q, Wang H, et al. The comparison of glycometabolism parameters and lipid profiles between drug-naïve, first-episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res*. 2013;150(1):157-62.
30. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Meseguer A, Cabrera B, Mezquida G, et al. Metabolic syndrome or glucose challenge in first episode of psychosis? *Eur Psychiatry*. 2017;41:42-46.
31. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med*. 2007;24(5):481-5.
32. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The Metabolic Syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):152-58.
33. Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D, Casey DE. Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005;150(6):1115-21.
34. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res*. 2005;80(1):45-53.
35. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nature Genet*. 2009;41(6):703-07.
36. Barros MB. Tendências das desigualdades sociais e demográficas na prevalência das crônicas no Brasil, PNAD: 2003-2008. *Ciênc Saúde Colet*. 2011;16(9):3755-68.
37. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2404-11.
38. McIntyre RS, Soczynska JK, Liauw SS, Woldeyohannes HO, Brietzke E, Nathanson J, et al. The association between childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: results from the international mood disorders collaborative project. *Int J Psychiatry Med*. 2012;43(2):165-77.
39. Larsson S, Andreassen OA, Aas M, Rossberg JI, Mork E, Steen NE, et al. High prevalence of childhood trauma in patients with schizophrenia spectrum and affective disorder. *Compr Psychiatry*. 2013;54(2):123-27.
40. Nunes SO, Watanabe MA, Morimoto HK, Moriya R, Reiche EM. The impact of childhood sexual abuse on activation of immunological and neuroendocrine response. *Aggress Violent Behav*. 2010;15(6):440-45.
41. Suglia SF, Koenen KC, Boynton-Jarrett R, Chan PS, Clark CJ, Danese A, et al. Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(5):e15-e28.
42. Danese A, Moffitt TE, Harrington H, Milne BJ, Polanczyk G, Pariante CM, et al. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2013;163(12):1135-43.
43. Aas M, Navari S, Gibbs A, Mondelli V, Fisher HL, Morgan C, et al. Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis? *Schizophr Res*. 2012;137(1-3):73-79.
44. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl.1):1-62.
45. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders -- a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):306-18.

Impacto do ioga na ansiedade

Impacto do ioga na ansiedade

Natalia Bestrichi Lippi, Potyra Morais, Thiago Sipas Teixeira Luz, Alfredo, Pedroso Clerle Sadocco, Enzo Lee Chan,

Vitor Felix De Toni, Kalil Duailibi

Universidade de Santo Amaro (UNISA) São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Introdução: A ansiedade é caracterizada por preocupações de longo prazo, tensão, nervosismo, inquietação e sintomas de hiperatividade do sistema autônomo. É uma resposta fisiológica que ocorre durante situações ou eventos estressores. O medo ou ansiedade excessivos podem ser indicativos de um transtorno de ansiedade. Atualmente alguns estudos abordam a ioga como uma prática eficaz no tratamento dessas condições. **Objetivo:** Identificar se a ioga pode ser utilizada como alternativa ou como tratamento dos sintomas de ansiedade. **Métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura seguindo o protocolo PRISMA. Os critérios de inclusão estabelecidos foram estudos relacionados à ioga como intervenção para transtornos de ansiedade, publicados no período de março de 2015 a março de 2021. Foram utilizados artigos em português, inglês e espanhol, sem qualquer restrição por tipo de estudo. **Resultados:** Foram identificados 63 artigos e sete foram incluídos. Dentre os tipos de estudo, quatro eram ensaios clínicos e três revisões de literatura. Dos ensaios clínicos, um apresentou resultado favorável em crianças, outro positividade para redução dos sintomas de ansiedade em homens cuja profissão envolvia segurança e vigilância. O artigo que estudou pacientes internados em hospitais psiquiátricos também obteve um desfecho favorável. O trabalho em que a população era composta por idosos com 60 anos ou mais apresentou resultado desfavorável. Com relação às revisões de literatura, duas apresentaram artigos com positividade para pacientes com sintomas de ansiedade. Uma das revisões analisou especificamente artigos que envolviam pacientes do sexo feminino com distúrbios menstruais e, nesse grupo de artigos, o resultado mostrou-se positivo. **Conclusão:** A prática da ioga como um redutor de ansiedade tem se mostrado efetiva na maioria dos estudos. Há diminuição dos sintomas físicos e psíquicos e traz um impacto positivo na vida desses pacientes. Porém, quando a abordagem é utilizada para tratamento dos transtornos de ansiedade é difícil tirar uma conclusão sólida e definitiva. A ioga tem se revelado uma opção para indivíduos que desejam diminuir a ansiedade como sintoma.

Descritores: Ioga; Ioga/terapia; ansiedade; transtorno de ansiedade; transtorno de ansiedade/terapia; transtorno de ansiedade/prevenção & controle.

ABSTRACT

Introduction: Anxiety is characterized by long-term concerns, tension, nervousness, restlessness and symptoms of hyperactivity in the autonomous system. It is a physiological response during stressful situations or events, however, excessive fear or anxiety can be indicative of an anxiety disorder. Currently, studies addressing yoga as an effective practice in the treatment of these diseases have been observed. **Objective:** identify whether yoga can be used as an alternative or as a treatment for anxiety symptoms. **Methods:** It is a narrative review of the literature following the PRISMA protocol. The criteria of inclusion were studies related to yoga as an intervention for AD, published from March 2015 to March 2021. In order to perform this review, articles in Portuguese, English and Spanish were used, without any restrictions regarding the type of study. **Results:** 63 articles were identified and 7 studies were included. Among the types of study, 4 were clinical trials and 3 were literature reviews. Amid the clinical trials, one was positive for children, the other was positive for reducing anxiety symptoms in men whose profession involved security and surveillance. The article that studied patients admitted to psychiatric hospitals was also positive. However, the work in which the population was composed of elderly people aged 60 years or more had a negative result. Regarding the literature reviews, two presented articles with positivity for patients with anxiety symptoms. One of the reviews specifically analyzed articles involving female patients with menstrual disorders and in this group of articles, the result was positive. **Conclusion:** The practice of yoga as an anxiety reducer has been shown to be effective in most studies. There are decreases in physical and psychological symptoms, and it has a positive impact on the lives of these patients. Nevertheless, when the approach is used to treat anxiety disorders, it is difficult to draw a solid and definitive conclusion. Yoga has proven to be an option for individuals who wish to reduce anxiety as a symptom.

Keywords: Yoga; yoga/therapy; anxiety; anxiety disorders; anxiety disorder/therapy; anxiety disorder/prevention & control.

Correspondência:

Natalia Bestrichi Lippi
E-mail: pedronicolaubragateixeira@yahoo.com.br
Data de submissão: 19/01/2021
Data de aceite: 03/11/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Psiquiatria do Curso de Medicina da Universidade de Santo Amaro (UNISA).
Endereço: Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340, Jardim das Imbuías
CEP: 04829-300, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A ansiedade é caracterizada por preocupações de longo prazo, tensão, nervosismo, inquietação e sintomas de hiperatividade do sistema autônomo¹. É uma resposta fisiológica durante situações ou eventos estressores, no entanto, o medo ou ansiedade excessivos podem ser indicativos de um transtorno de ansiedade².

Os transtornos de ansiedade (TA) possuem em comum as características de medo e ansiedade exacerbados. Os pacientes apresentam comportamento de esquiva de situações comuns no dia a dia e isso é prejudicial para a qualidade de vida³.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência mundial de TA é de aproximadamente 3,6%, chegando a atingir 7,7% das mulheres e 3,6% dos homens. No Brasil, está presente em 9,3% da população geral, e são mais frequentes em regiões como o Sul e Sudeste. Na região metropolitana de São Paulo os TA têm uma prevalência de 28,1%⁴⁻⁶.

O tratamento do paciente com TA é tradicionalmente baseado no uso de Terapia Cognitiva-Comportamental (TCC), outras formas de psicoterapia e uso de medicamentos como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (IRSS)⁷.

Atualmente, foram divulgados estudos sobre a ioga como uma prática eficaz no tratamento de ansiedade. A ioga tem origem na filosofia indiana em que envolve e unifica o corpo e a mente. É uma técnica que utiliza o movimento da respiração associado à postura corporal e meditação (relaxamento)⁸⁻⁹.

Existem vários tipos de ioga. Os principais são o Hatha Yoga e o SudarshanKriya Yoga. Pelas escolas tradicionais de ioga, o Hatha Yoga envolve a consciência plena enquanto se movimenta pela sequência de posturas (asanas). Essa prática faz uma ligação entre exercício, meditação, e respiração (pranayama), com que são

evitados os pensamentos ditos negativos¹⁰⁻¹³. Já o SudarshanKriya Yoga (SKY) é uma técnica de respiração sequenciada, na qual o paciente entra em meditação profunda focada na expiração e inspiração e consiste em respiração lenta e forçada de 3 ciclos por minutos, com uma exalação rápida de 20-30 ciclos por minuto^{10, 14-15}. A ioga é uma prática que envolve vários componentes, que unificam a mente e o corpo, utiliza a respiração associada ao movimento e mantém posturas de dificuldade variável. Mesmo sem entender os seus benefícios, sabe-se que a sua prática dobrou entre 2002 e 2012 entre adultos jovens. Esse aumento pode ser explicado por maior aceitação da ioga como intervenção holística, na prática clínica, abrangendo mente, corpo e espírito.

OBJETIVOS

Identificar dados da literatura que sugiram que a ioga possa ser utilizada como tratamento primário ou alternativo dos sintomas de ansiedade.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura seguindo o protocolo PRISMA. Os critérios de inclusão estabelecidos foram estudos relacionados a ioga como intervenção para transtornos de ansiedade e Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), publicados no período de março de 2015 a março de 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, sem qualquer restrição por tipo de estudo.

Estratégia de busca

Para identificar a literatura publicada de março de 2015 até março de 2021, foram aplicadas estratégias de busca individuais nos seguintes bancos de dados eletrônicos: Portal Regional da BVS, PubMed e Cochrane Library, como descrito na tabela 1 e quadro 1.

Tabela 1 - Bases de dados e estratégia de busca.

Base de dados	Estratégia	Resultados
Pubmed	((“anxiety disorders”[MeSH Terms] OR (“anxiety”[All Fields] AND “disorders”[All Fields]) OR “anxiety disorders”[All Fields]) AND (“yoga”[MeSH Terms] OR “yoga”[All Fields]) AND (“prevention and control”[MeSH Subheading] OR (“prevention”[All Fields] AND “control”[All Fields]) OR “prevention and control”[All Fields])) AND (y_5[Filter])	19
BVS	(transtornos de ansiedade AND ansiedade) AND (ioga) AND (year_cluster:[2016 TO 2021])	35
Cochrane	Anxiety Disorders in Title Abstract Keyword AND Yoga in Title Abstract Keyword (Word variations have been searched)	9

Processo de seleção dos estudos:

Os resultados dos estudos identificados pelas buscas realizadas nas bases de dados foram inseridos na planilha do Excel®. Estudos duplicados foram identificados e removidos. Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos com base no título e resumo e posteriormente no texto completo. Nos casos de conflitos entre os avaliadores, uma terceira pessoa foi consultada.

RESULTADOS

Foram identificados 63 artigos dos quais, 17 eram duplicados. Com base em seus títulos e resumos, 46 foram selecionados, 17 excluídos e 29 avaliados na etapa de texto completo. Para a revisão narrativa, 7 estudos foram incluídos. A razão para a exclusão foi o estudo não corresponder ao objetivo da pesquisa. O fluxograma segundo o PRISMA dos estudos pode ser visualizado na imagem 1 modificado de Moher et al.,¹⁶.

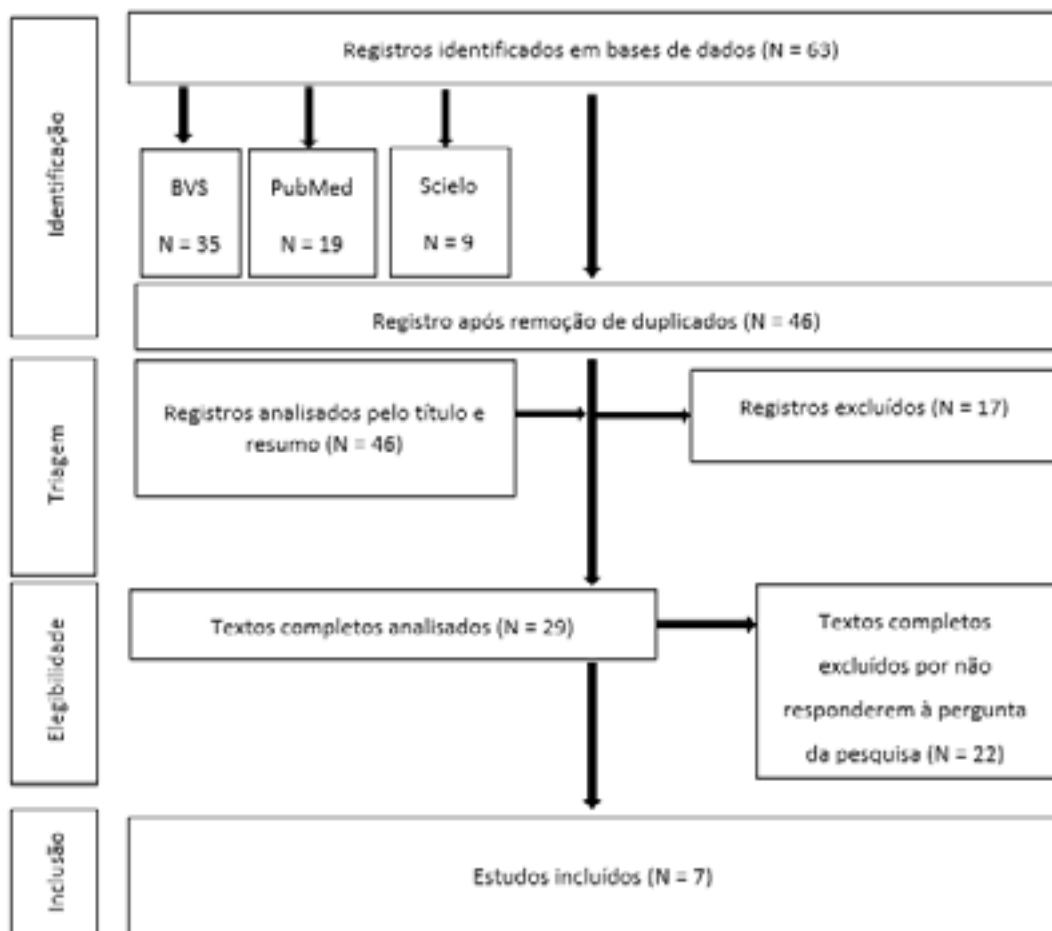


Imagem 1–Fluxograma PRISMA de seleção de estudos e processo de inclusão.

Os sete estudos incluídos foram publicados entre março de 2015 e março de 2021. Os países de realização dos estudos foram: Estados Unidos (n = 5), Índia (n = 1), Coreia do Sul (n = 1). Dentre os tipos de estudo, quatro eram ensaios clínicos e três revisões de literatura.

Para analisar a efetividade da ioga como prática para reduzir os sintomas de ansiedade, foram considerados como desfecho positivo aqueles ensaios clínicos com um $p < 0,05$ (probabilidade de significância) e negativos aqueles com $p > 0,05$. Isso pode ser observado detalhadamente na tabela 2.

Dos ensaios clínicos, um apresentou resultado positivo para crianças e negativo para adolescentes¹⁷. Outro demonstrou positividade para redução dos sintomas de ansiedade em homens cuja profissão envolvia segurança

e vigilância. O artigo que estudou pacientes internados em hospitais psiquiátricos também obteve positividade em seus resultados⁹. Já o trabalho em que a população era composta por idosos com 60 anos ou mais apresentou resultado negativo¹⁸.

Com relação às revisões de literatura, duas apresentaram artigos com positividade para pacientes com sintomas de ansiedade, porém os trabalhos que abordaram de fato transtornos de ansiedade diagnosticado pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, na sua quinta edição (DSM-5) apresentaram resultados negativos^{2,13}. Uma das revisões analisou especificamente artigos que envolviam pacientes do sexo feminino com distúrbios menstruais e, nesse grupo de artigos, o resultado se mostrou positivo para redução de sintomas de ansiedade¹⁹.

Tabela 2 - Relação dos estudos identificados com intervenção avaliada.

Pontos de nosso interesse que o artigo focou	Nome do autor principal	Tipo de estudo	Resultado encontrado a respeito do ioga
Avaliou efeito do ioga para sintomas de ansiedade;	Tellest al ²⁰	Ensaio clínico	Positivo para redução de ansiedade
	Hookeet al ¹⁷	Ensaio clínico	Positivo para redução de ansiedade
	Crameret al ²	Revisão de literatura	Positivo para sintomas de ansiedade, mas negativo para tratamento do transtorno de ansiedade
	Vollbehret al ¹³	Revisão de literatura	Positivo para sintomas de ansiedade, mas negativo para tratamento do transtorno de ansiedade
	Kim et al ¹⁹	Revisão de literatura	Positivo para redução de ansiedade
	Bukaret al ⁹	Ensaio clínico	Positivo para redução de ansiedade
	Breneset al ¹⁸	Ensaio clínico	Positivo para redução de ansiedade

DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão narrativa sobre o efeito da ioga nos pacientes com sintomas de ansiedade. Os estudos existentes avaliam diferentes modalidades da prática da ioga como tratamento. Utilizam, na sua maioria, duas técnicas de ioga: o Hatha Yoga ou o Sudarshan Kriya Yoga. Porém nem todos os artigos descreveram a técnica específica que foi utilizada. Vale ressaltar que, frente às bases de

dados, foram poucas as publicações nos últimos 5 anos. Observa-se um declínio do número de estudos com o passar do tempo.

O ensaio clínico com maior amostra foi de 500 participantes e a menor amostra foi de 13¹⁷⁻¹⁸. Um ponto em comum entre a maioria dos artigos foi a indicação de melhores estudos com maior evidência científica para definir a eficácia do ioga na saúde mental.

O mecanismo pelo qual a ioga reduz os sintomas dos transtornos de ansiedade ainda não é bem definido, mas, os artigos indicam diversas hipóteses e possibilidades, que quando combinadas parecem traçar melhor a forma como essa prática afeta o corpo.

A ioga como uma combinação de técnicas de respiração, meditação e postura produz um efeito calmante e dito descentralizante, tirando o foco do paciente da autocrítica e da preocupação com o futuro²¹⁻²². Além dos efeitos psicológicos do ioga, alguns artigos também ressaltam alterações fisiológicas no sistema nervoso, principalmente através de estímulos do nervo vago, aumentando a atividade do sistema parassimpático e o nível de GABA no tálamo, o que leva à melhora do humor do paciente²².

Telles et al.²⁰ avaliaram um grupo com 224 homens que possuíam uma profissão altamente ligada a práticas de segurança e vigilância, divididos em dois grupos. Um grupo teve intervenção de ioga, por 240 minutos por dia durante nove dias, fazendo ioga por meio de posturas (asanas), técnicas de respiração (pranayamas), e relaxamento/meditação. Já o outro grupo praticou apenas treinamento físico durante 60 minutos por dia ao longo de três dias espaçados, dentro do mesmo período de nove dias do grupo anterior. O estado de ansiedade foi avaliado por meio do “*Spielberger’s state-trait anxiety inventory*” (STAI-S), usado para descrever o sentimento de ansiedade no momento do teste. Os melhores resultados foram obtidos nos pacientes que fizeram ioga e o p foi $<0,001$ para redução do estado de ansiedade.

Com relação à população pediátrica, Hookeet at.¹⁷ avaliaram o efeito do ioga em crianças e adolescentes com idades entre dez e 17 anos ($n=13$) que fizeram tratamento para câncer nos últimos dois a 24 meses em centros de oncologia pediátrica no Minnesota (USA).

Foi aplicada aula semanal de 45 minutos durante seis semanas. A prática escolhida foi baseada no Hatha Yoga. As avaliações do grupo ocorreram em três etapas: na semana 1 de início do período de espera, na semana seis, após o período de espera e por fim na semana 11, após a sexta sessão de ioga. Para avaliar o estado de bem-estar e o sofrimento psicológico foi usada a Spielberger State Trait Anxiety Inventory (STAI). A versão do teste para adultos foi usada para os adolescentes entre 13 a 18 anos e para as crianças de sete a 12 foi usada a versão infantil. As crianças ($n=7$) tiveram diminuição estatisticamente significativa ($p=0,04$) em pontuação de ansiedade e bem-estar comparados com a pontuação no período antes do ioga. Já os adolescentes ($n=6$) não apresentaram redução com significância estatística ($p=0,10$).

No estudo de Bukaret al⁹, a população de escolha foi constituída por pacientes em internação hospitalar psiquiátrica. Para avaliar os sintomas de ansiedade, utilizou-se um questionário criado pelo autor, baseado nos principais sintomas do Transtorno de Ansiedade Generalizada. Outro questionário foi feito após 24 horas da aula, para avaliar a duração dos efeitos. Foram oferecidas três aulas de uma hora por semana, durante três meses do Hatha Yoga. Os participantes contabilizados foram aqueles que praticaram pelo menos duas aulas. Os resultados foram positivos, com $p=0,02$. Com relação à percentagem, 65% dos pacientes relataram melhora dos sintomas após a primeira aula e 91% após a segunda.

A avaliação dos efeitos do ioga e da Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) na ansiedade em adultos (acima de 60 anos) foram comparados no estudo de Brenes et. al.¹⁸ O questionário *Penn State Worry* abreviado foi usado para fazer a triagem de participantes. Foram incluídos apenas os que tiraram 26 ou mais. A população era composta por indivíduos com 60 anos ou + e possuía 500 participantes.

Para avaliar os sintomas de ansiedade utilizou-se o Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). A intervenção era feita com 20 aulas de ioga quinzenais de 75 minutos baseadas no programa de Hatha Yoga para idosos. O grupo controle praticou TCC por telefone. Os praticantes de ioga não tiveram uma melhora dos sintomas com significância estatística $p=0,71$.

No trabalho de Cramer et al.² foram selecionados artigos cujos grupos estudados incluíssem pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada diagnosticado, com ou sem os critérios do DSM-5, e adultos com altos níveis de ansiedade mensurados por outros critérios. As intervenções variaram de posturas, respirações e combinações. Não houve desfecho positivo para pacientes com diagnóstico pelo DSM, mas para os pacientes com níveis altos de ansiedade ou diagnosticados com TAG por outros métodos, o ioga se mostrou uma intervenção positiva.

A revisão de literatura de Vollbrecht et al.¹³ também concluiu que não há eficácia do ioga para pacientes com transtornos de ansiedade se comparados com o tratamento convencional. Os estudos encontrados eram muito heterogêneos e demonstraram baixa qualidade, isso dificultou a capacidade de fazer alguma conclusão.

Kim et al.¹⁹ estudaram artigos que avaliavam o Nidra Yoga para alterações psicológicas dos distúrbios menstruais que com frequência estes estão associados à ansiedade. Foram incluídos dois artigos, ambos os estudos apresentaram diminuição, com significância estatística, de ansiedade em pacientes que praticam esse tipo de ioga.

A prática da ioga para tratamento dos sintomas de ansiedade vem sendo estudada ao longo dos últimos anos, porém os números de artigos que abordam esse assunto vêm diminuindo. Essa prática ainda não pode ser considerada de fato como um tratamento para

os transtornos de ansiedade, pois os estudos não apresentaram significância estatística em relação à essa doença. Porém, com relação à diminuição dos sintomas, a ioga se demonstrou como uma prática eficaz para as diferentes populações analisadas.

Os ensaios clínicos diferem uns dos outros com relação às técnicas de ioga, quantidade e tempo de duração das sessões o que dificulta uma análise precisa. Outro ponto em que os estudos se diferenciam é com relação à escolha do grupo para participação da pesquisa. Além disso, alguns deixavam o grupo controle com medicações e terapias, enquanto outros deixavam sem qualquer intervenção.

CONCLUSÃO

A prática da ioga como redutor de ansiedade tem se mostrado efetiva na grande maioria dos estudos. Há diminuições dos sintomas físicos e psíquicos e um impacto positivo na vida desses pacientes. No entanto, quando a abordagem é utilizada para tratamento dos transtornos de ansiedade é difícil tirar uma conclusão sólida e definitiva, pois muitos estudos sofrem limitações de metodologia, por variar no estilo da ioga, na duração e no número de aulas.

Outras variações encontradas estão relacionadas com o grupo participante da pesquisa e com intervenções aplicadas no grupo controle e no grupo tratamento. Alguns deixam o controle sem intervenções adicionais e outros adotam medidas como exercícios, terapias e medicações em ambos os grupos.

Por isso, ainda faltam estudos que demonstrem maior evidência científica para que a prática da ioga seja consolidada como uma forma definitiva de terapia em transtornos de ansiedade, porém a ioga tem se revelado uma opção para indivíduos que desejam diminuir a ansiedade como sintoma.

REFERÊNCIAS

1. Krisanaprakornkit T, Krisanaprakornkit W, Piyavhatkul N, Laopaiboon M. Meditation therapy for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004998.
2. Cramer H, Lauche R, Anheyer D, Pilkington K, Manincor M, Dobos G, Ward L. Yoga for anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Depress Anxiety.* 2018;35(9):830-43.
3. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais DSM-5. Porto Alegre: Artmed Editora; 2014.
4. World Health Organization (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017.
5. Costa CO, Branco JC, Vieira IS, Souza LD, Silva RA. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *J Bras Psiquiatr.* 2019;68(2):92-100.
6. Mangolini VI, Laura HA, Wang YP. Epidemiologia dos transtornos de ansiedade em regiões do Brasil: uma revisão de literatura. *Rev Med.* 2019;98(6):415-22.
7. Larun L, Nordheim LV, Ekeland E, Hagen KB, Heian F. Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004691.
8. Nolan CR. Bending without breaking: a narrative review of trauma-sensitive yoga for women with PTSD. *Complement Ther Clin Pract.* 2016;24:32-40.
9. Bukar NK, Eberhardt LM, Davidson J. East meets west in psychiatry: Yoga as an adjunct therapy for management of anxiety. *Arch Psychiatr Nurs.* 2019;33(4):371-76.
10. Santaella DF, Afonso R, Siegel P. Mapa de evidências efetividade clínica da prática do Yoga; 2020. p.24.
11. Macy RJ, Jones E, Graham LM, Roach L. Yoga for Trauma and Related Mental Health Problems: A Meta-Review With Clinical and Service Recommendations. *Trauma Violence Abuse.* 2018;19(1):35-57.
12. Nolan CR. Bending without breaking: a narrative review of trauma-sensitive yoga for women with PTSD. *Complement Ther Clin Pract.* 2016;24:32-40.
13. Vollbehr NK, Bartels-Velthuis AA, Nauta MH, Castelein S, Steenhuis LA, Hoenders HJ, Ostafin BD. Hatha yoga for acute, chronic and/or treatment-resistant mood and anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204925.
14. Toschi-Dias E, Tobaldini E, Solbiati M, Costantino G, Sanlorenzo R, Doria S, et al. Sudarshan Kriya Yoga improves cardiac autonomic control in patients with anxiety-depression disorders. *J Affect Disord.* 2017;214:74-80.
15. Hamilton-West K, Pellatt-Higgins T, Sharief F. Evaluation of a Sudarshan Kriya Yoga (SKY) based breath intervention for patients with mild-to-moderate depression and anxiety disorders. *Prim Health Care Res Dev.* 2019;20:e73.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
17. Hooke MC, Gilchrist L, Foster L, Langevin M, Lee J. Yoga for children and adolescents after completing cancer treatment. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2016;33(1):64-73.
18. Brenes GA, Divers J, Miller ME, Anderson A, Hargis G, Danhauer SC. Comparison of cognitive-behavioral therapy and yoga for the treatment of late-life worry: a randomized preference trial. *Depress Anxiety.* 2020;37(12):1194-1207.
19. Kim SD. Psychological effects of yoga nidra in women with menstrual disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Clin Pract.* 2017;28:4-8.
20. Telles S, Kala N, Gupta RK, Verma S, Vishwakarma B, Agnihotri S, et al. Effect of yoga on vigilance, self-rated sleep and state anxiety in Border Security Force personnel in India. *Work.* 2019;63(2):243-51.
21. Gabriel MG, Curtiss J, Hofmann SG, Khalsa SB. Kundalini yoga for generalized anxiety disorder: an exploration of treatment efficacy and possible mechanisms. *Int J Yoga Therap.* 2018;28(1):97-105.
22. Uebelacker LA, Broughton MK. Yoga for depression and anxiety: a review of published research and implications for healthcare providers. *R I Med J (2013).* 2016;99(3):20-2.

Tumor ósseo de células gigantes

Bone giant cell tumor

Lucas Felipe de Macedo¹, Wesley Perez Ferrão¹, Gladstone Mattar¹, Rodrigo Valadão Negri¹, Martin Nicolás Cano¹
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

O tumor ósseo de células gigantes é um tumor benigno, localmente agressivo, constituído por células gigantes multinucleadas e mononucleares indiferenciadas. Ocorrem preferencialmente na extremidade distal do fêmur, na tíbia proximal, na extremidade distal do rádio, na extremidade proximal do úmero, na extremidade proximal do fêmur e no sacro e pélve, com outras localizações extremamente raras. As características radiológicas do mal são bem definidas. O tratamento consiste na excisão da lesão, com o defeito ósseo preenchido por enxerto ósseo ou substituto ósseo. O papel dos tratamentos adjuvantes é controverso. A recorrência deste tipo de tumor ocorre em 15% dos casos. Apresenta-se um caso de paciente de 35 anos com exames radiológicos precoces da lesão, porém com diagnóstico estabelecido tardiamente. Além disso, realizou-se uma breve revisão de literatura.

Descritores: Tumor de células gigantes; radiologia convencional; neoplasias ósseas.

ABSTRACT

Primary bone tumors are rare. The giant-cell tumor of bone is a benign, locally aggressive tumor formed by mononuclear cells. Its main locations are the distal femur, proximal tibia, distal radius, proximal humerus, proximal femur, sacrum and pelvis. Other locations are very uncommon. The radiological characteristics of TGC are well defined. The treatment is the excision of the tumor. Recurrence happens in 15% of cases. We present a case of a 35-year-old female patient with early radiological exams of the lesion, but her diagnosis was established late. In addition, we conducted a brief literature review.

Keywords: Giant cell tumor; conventional radiology; bone neoplasms.

Correspondência:

Lucas Felipe de Macedo
E-mail: lucas_felipemacedo@hotmail.com
Data de submissão: 10/03/2021
Data de aceite: 03/11/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Radiologia e 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, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

OBJETIVO

Apresentar um caso clínico de tumor de células gigantes, com o intuito de enfatizar o papel da avaliação complementar radiológica no diagnóstico desta afecção.

MÉTODOS

O caso foi coletado do arquivo digital de imagens do Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. Coletaram-se também o histórico e os dados clínicos constantes do prontuário médico. Posteriormente, realizou-se uma pesquisa bibliográfica em bancos de dados médicos especializados, com vistas a encontrar artigos de revisão bem como relatos de casos semelhantes.

História clínica:

Paciente do sexo feminino, 35 anos, refere dor de forte intensidade no ombro direito em janeiro de 2018, após levantar cerca de 2 kg, com sensação de “estiramento” e sem trauma direto. Procurou o pronto socorro no mesmo dia, realizou radiografia simples do ombro direito (Figura 1). Foi medicada com antiinflamatórios não hormonais (AINE), porém, houve piora do quadro álgico, evoluindo com limitação do arco de movimento pelo mesmo. Não havia sinais flogísticos ou alterações neurovasculares no membro referido.

Procurou novamente o Pronto Socorro em outras oportunidades. Em março de 2018 foram realizadas novas radiografias (Figura 1) associados com Tomografia Computadorizada (Figura 2) e Ressonância Magnética (Figuras 3 e 4) do membro afetado.

Exames de imagem, propedêutica complementar e tratamento:

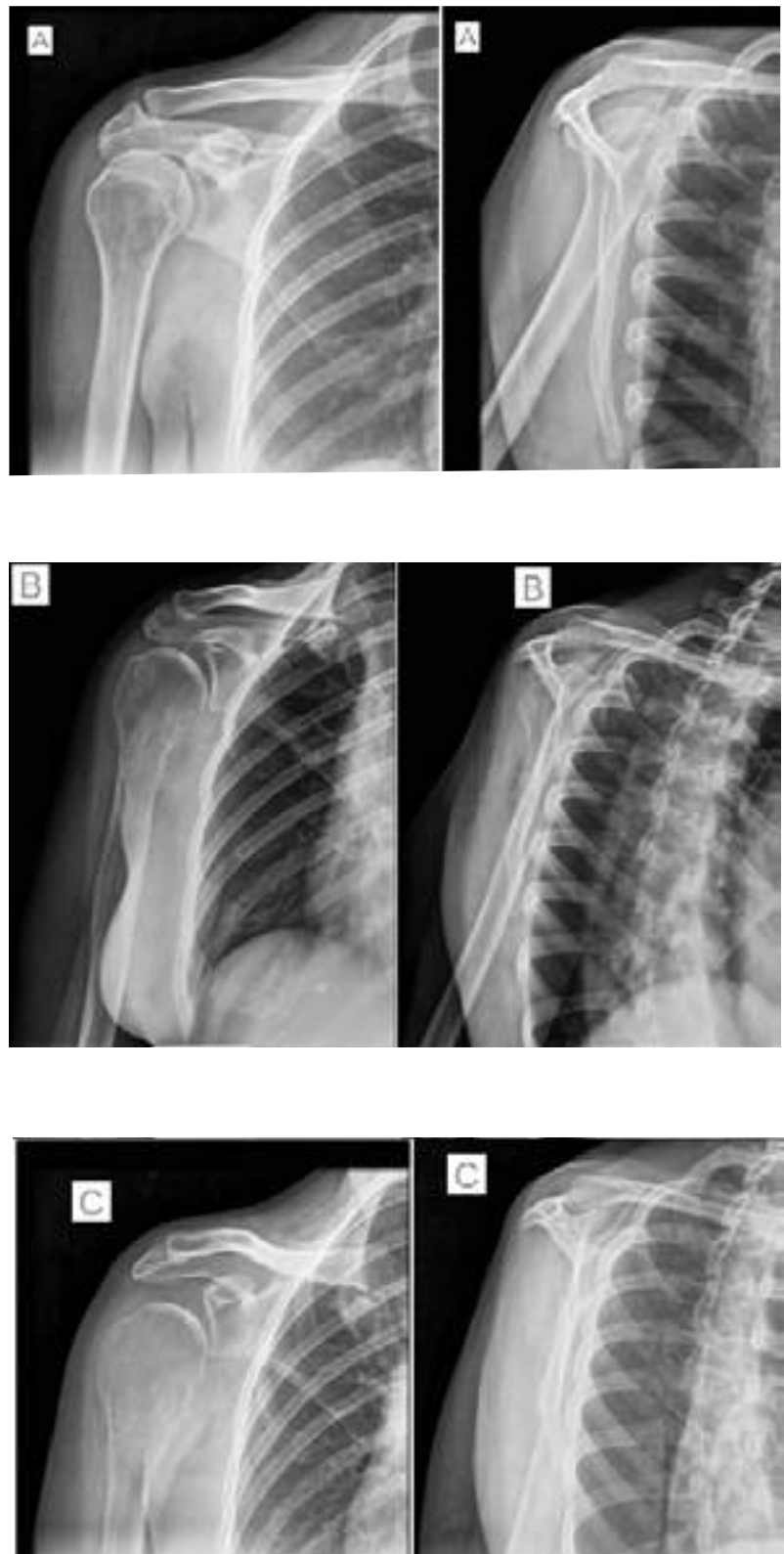


Figura 1: Radiografia do ombro direito evidencia evolução de lesão lítica meta epifisária umeral. A: primeiro atendimento em janeiro/2018; B e C: evolução no mês de março/ 2018.

Para avaliação complementar, foram solicitados exame de Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética do membro:

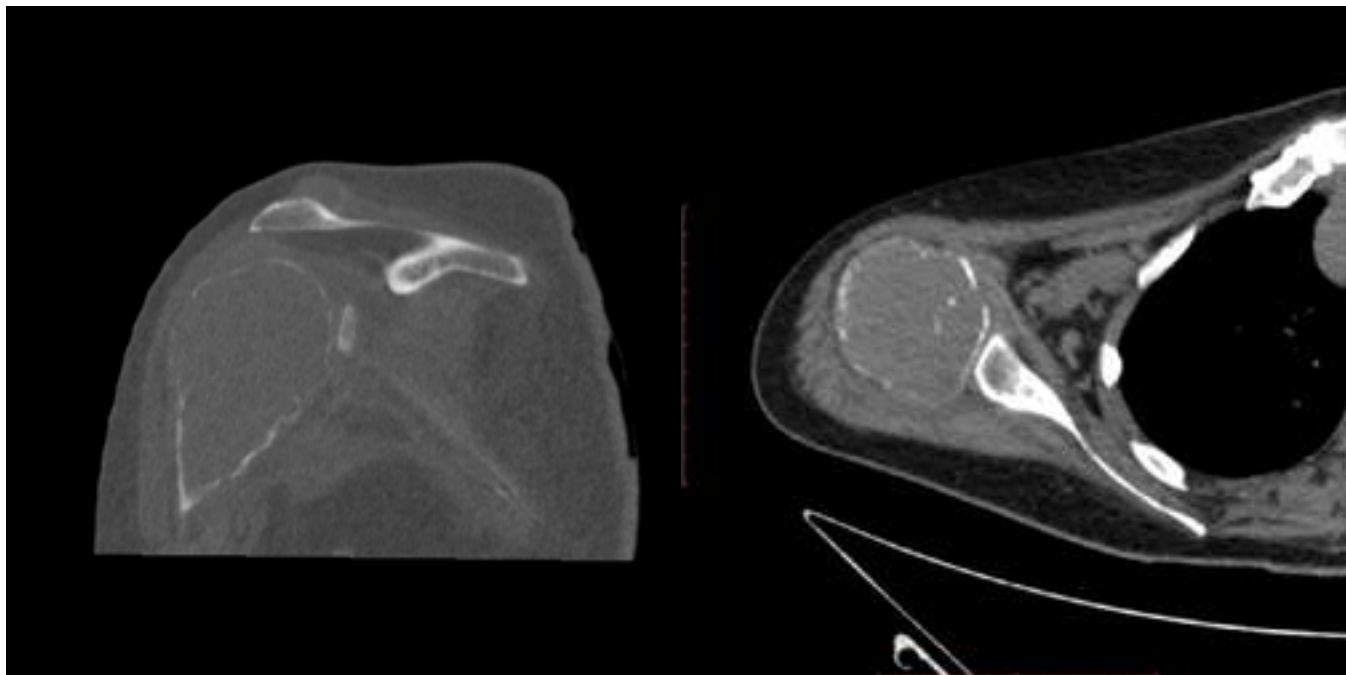


Figura 2: Tomografia computadorizada axial e coronal do ombro direito demonstrando lesão meta epifisária umeral com descontinuidade cortical.

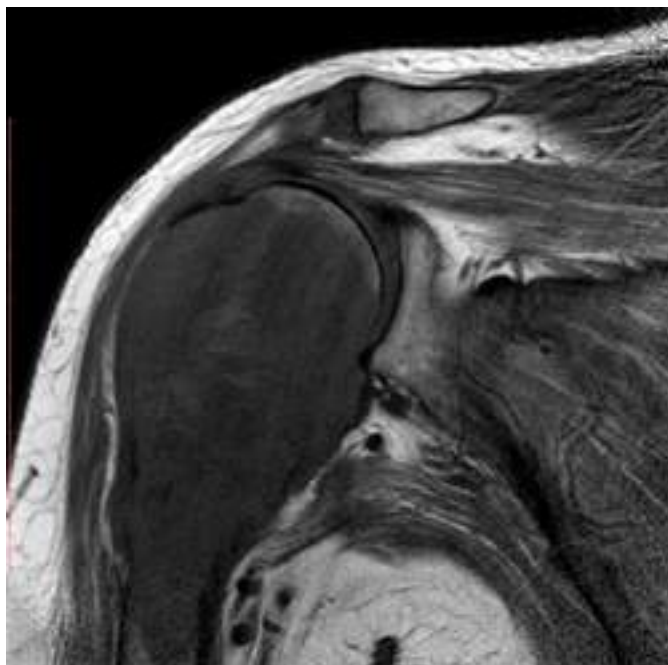


Figura 3: Imagem coronal de ressonância nuclear magnética do ombro direito na sequência T1 demonstrando baixo sinal no componente sólido.

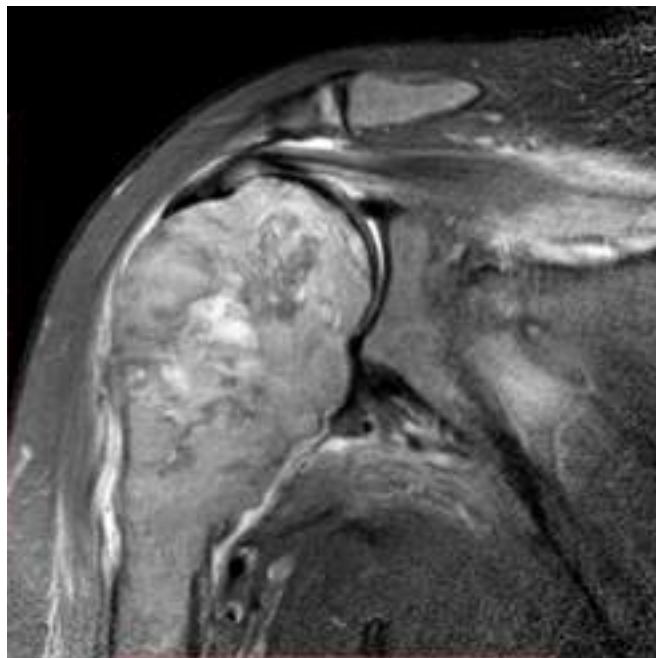


Figura 4: Ressonância nuclear magnética evidenciando sinal heterogêneo, com áreas de baixo sinal sinalizando hemossiderina / fibrose.

Diante dos achados aventou-se as possibilidades de tumor marrom, cisto ósseo aneurismático e tumor de células gigantes (TGC), e a paciente foi internada para realização de biópsia percutânea da lesão, com realização de exame anatomopatológico, com os seguintes resultados: Material constituído por distribuição uniforme de células estromais e gigantes multinucleadas em meio a material hemorrágico; índice mitótico: 1 mitose/ CGA; necrose: ausente; diferenciação condróide:

ausente. Nota 1: Os achados morfológicos favorecem a proposição clínica de tumor de células gigantes,

Foi iniciado tratamento para tumor de células gigantes com denosumabe na dose de manutenção de 60 mg por semana. Após cinco meses de tratamento clínico, foi realizada embolização pré-operatória e por fim realizada ressecção ampla e reconstrução com prótese metálica (Figura 5)

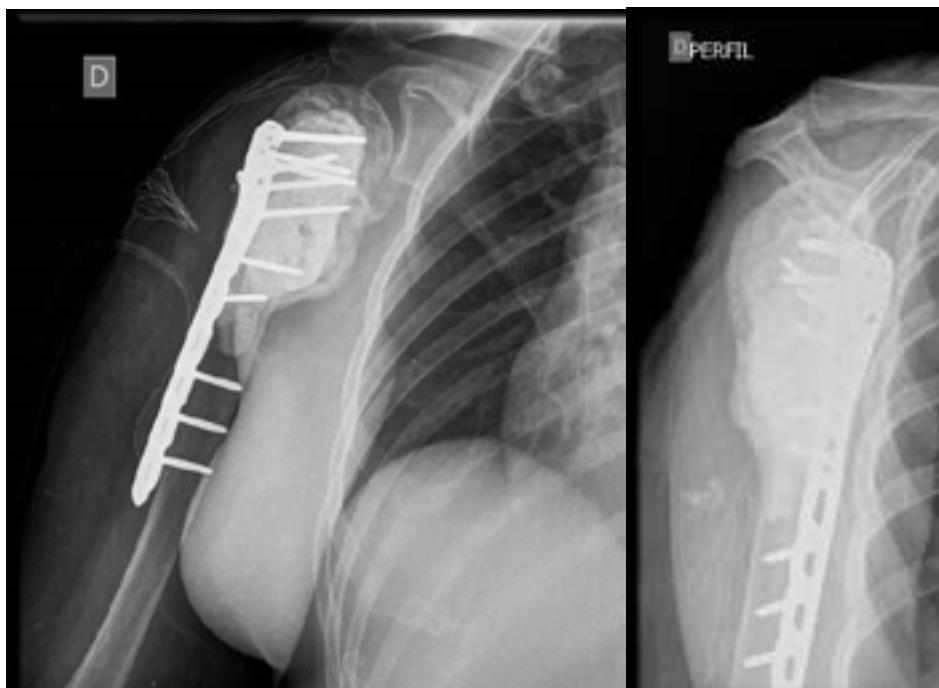


Figura 5: Radiografias nas incidências ântero-posterior e perfil do ombro direito para controle no 7º dia pós-operatório de ressecção ampla de tumor metaepifisário umeral e reconstrução com prótese metálica.

A paciente evoluiu satisfatoriamente após o tratamento cirúrgico, mantendo uso de denosumabe na dose de 60mg por semana.

DISCUSSÃO

O tumor de células gigantes é uma neoplasia óssea relativamente comum. Corresponde a cerca de 5% a 10% de todos os tumores ósseos primários e 15% a 25% dos tumores ósseos benignos. Caracteriza-se, microscopicamente, por grande quantidade de

células gigantes em meio a estroma de células mononucleares. Não há consenso entre a maioria dos autores com relação à verdadeira histogênese dessas lesões, mas as evidências favorecem a origem mesenquimal e que as células mononucleares seriam progenitoras das células gigantes que dão nome ao tumor¹.

Existem duas variantes malignas do TCG, uma caracterizada por estroma de aspecto francamente maligno com células gigantes benignas de permeio, conhecida como forma

primária, e outra em que surge proliferação sarcomatosa no interior de uma lesão previamente documentada como sendo um TCG benigno². Esporadicamente, mesmo um TCG com características totalmente benignas pode evoluir com metástases a distância³.

Tipicamente, surge entre os 20 e 50 anos de idade, com discreto predomínio de pacientes do sexo feminino⁴. Dor de variável intensidade é o sintoma predominante, comumente associada a aumento de volume da região afetada. A localização clássica dessas lesões auxilia no diagnóstico, pois sabe-se que em mais de 85% das vezes situam-se a até 1 cm do osso subarticular. O ponto de origem desse tumor é incerto, porém a maioria dos autores acredita que seja a face metafisária do platô epifisário⁵. Nos raros casos em que seu aparecimento precede o fechamento da fise de crescimento, a lesão tende a ter localização metafisária⁶. Nestes casos, deve-se ter cuidado para afastar o diagnóstico de cisto ósseo aneurismático e osteossarcoma rico em células gigantes³.

Quase metade dos casos acomete as regiões proximais do joelho, mais comumente o fêmur distal. O rádio distal e o sacro também são

ossos frequentemente envolvidos. Raramente, surgem nos pequenos ossos da mão e pés. Nestes casos, parece haver maior incidência de multicentricidade tumoral^{3,5}.

Imagem apresenta-se radiologicamente como lítica, excêntrica, com estreita zona de transição com osso normal, sem esclerose periférica. Este aspecto é observado em até 85% dos casos⁴. As lesões grandes, entretanto, parecem ter localização central. A reação periosteal é caracterizada, radiograficamente, em menos de um terço dos casos. Em cerca da metade dos pacientes existe um aspecto multiloculado secundário a pseudotrabeclação proeminente⁶. Raramente, o tumor produz calcificações, sugerindo o diagnóstico de osteossarcoma.

Um sistema de graduação baseado no aspecto radiográfico do TCG foi desenvolvido por Campanacci et al.⁷. O tumor grau I apresenta margens bem definidas e um fino halo de osso maduro. O tumor grau II é bem delimitado, porém não apresenta halo esclerótico. A lesão grau III tem bordas mal delimitadas, sugerindo agressividade (Figura 6). Entretanto, esta classificação não parece ter correlação clínica.

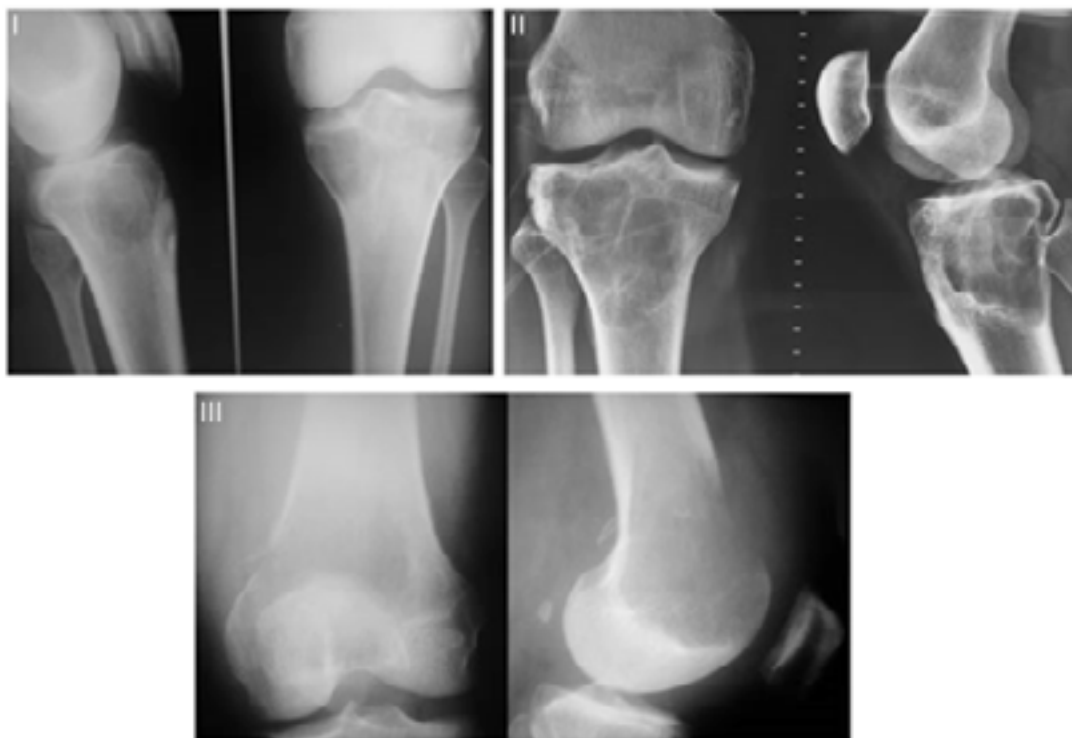


Figura 6: Classificação de Campanacci et al.⁷.

A tomografia computadorizada no diagnóstico das lesões ósseas solitárias é tipicamente utilizada por delinear de forma muito boa as alterações da cortical⁸. Nos TCG, a tomografia demonstra mais claramente a expansão ou erosão da cortical, pseudotrabeculações, ausência de matriz mineralizante e eventuais fraturas patológicas⁹.

A ressonância magnética é considerada o método de maior importância para avaliar a extensão de tumores ósseos, entretanto, é menos específica no diagnóstico diferencial¹⁰. Em imagens de ressonância magnética, o TCG se apresenta mais comumente como lesão bem delimitada, que pode ser circundada por halo de baixa intensidade de sinal, representando tanto esclerose reacional como cápsula fibrosa. A maioria das lesões apresenta hipointensidade de sinal em imagens ponderadas tanto em T1 quanto em T2, fato atribuído à presença de depósitos de hemossiderina e/ou ao alto conteúdo de colágeno^{6,9}. Áreas císticas no interior da lesão também são freqüentemente caracterizadas pela ressonância magnética, podendo ser conseqüentes a hemorragias ou à formação de cistos ósseos aneurismáticos secundários.

REFERÊNCIAS

1. Goldring SR, Roelke MS, Petrisson KK, Bhan AK. Human giant cell tumors of bone identification and characterization of cell types. *J Clin Invest.* 1987;79:483-91.
2. Grote HJ, Braun M, Kalinski T, Ponjanski N, Back W, Bleyl U, et al. Spontaneous malignant transformation of conventional giant cell tumor. *Skeletal Radiol.* 2004;33(3):169-175.
3. Unni KK. Giant cell tumor. In: Dahlin DC, Unni KK. *Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11087 cases.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1996. p.263-283.
4. Mirra JM. *Bone tumors: diagnosis and treatment.* 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1980. p.332-356.
5. Levine SM, Lambiase RE, Petchprapa CN. Cortical lesions of the tibia: characteristic appearances at conventional radiography. *Radiographics.* 2003;23(1):157-77.
6. Murphey MD, Nomikos GC, Fleming DJ, Gannon FH, Temple HT, Kransdorf MJ. Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2001;21:1283-1309.

Lesões localmente agressivas são mais propensas a metástases para os pulmões, condição conhecida como metástase benigna do TCG.

Existem dois principais modos de tratamento destas lesões: ressecção local da lesão e excisão do osso afetado. A curetagem da lesão, combinada com cauterização das margens e/ou uso de nitrogênio líquido, tem-se mostrado método confiável de tratamento, porém lesões grandes requerem ressecção ampla e reconstrução com prótese ou tecido ósseo autólogo¹¹.

A recidiva local pode ocorrer em 25% dos casos, frequentemente nos três primeiros anos.

CONCLUSÃO

Na investigação de lesões ósseas, como neste caso de tumor de células gigantes, a avaliação radiológica e a correta descrição e interpretação dos achados pelo radiologista é essencial para a elaboração dos diagnósticos diferenciais, bem como para a decisão da terapêutica e planejamento cirúrgico.

7. Campanacci M, Giunti A, Olmi R. Giant cell tumors of bone: a study of 209 cases with long-term follow-up in 130. *Ital J Orthop Traumatol.* 1975;1:249-277.
8. Resnick D. Tumors and tumor-like lesions of bone: radiographic principles. In: Resnick D. *Diagnosis of bone and joint disorders.* Philadelphia: Saunders; 1995. p.3613-3627.
9. Woertler K. Benign bone tumors and tumor-like lesions: value of cross-sectional imaging. *Eur Radiol.* 2003;13(8):1820-35.
10. Berquist TH. Magnetic resonance imaging of primary skeletal neoplasms. *Radiol Clin North Am.* 1993;31(2):411-24.
11. Su YP, Chen WM, Chen TH. Giant-cell tumors of bone: an analysis of 87 cases. *Int Orthop.* 2004;28(4):239-43.

Sonolência excessiva diurna: um sintoma comum à narcolepsia e à apneia obstrutiva do sono

Excessive daytime sleepiness: a common symptom of narcolepsy and obstructive sleep apnea

Luana de Rezende Mikael¹,

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

RESUMO

A sonolência excessiva diurna é um sintoma definido como a incapacidade de permanecer acordado e alerta durante o turno principal de vigília. Ao se avaliar as suas causas mais importantes na população, dois importantes diagnósticos a tem como sintoma central: narcolepsia e apneia obstrutiva do sono. São descritos dois casos de narcolepsia associados, posteriormente, a apneia obstrutiva do sono. Ambos tiveram início na terceira década de vida com sintomas de sono excessivo durante atividades cotidianas, que levavam até mesmo a quedas da própria altura. Depois de alguns anos, esses pacientes persistiam com sonolência e também apresentaram queixa de roncos. O teste de latências múltiplas do sono, realizado apenas no primeiro caso, preenchia critério para narcolepsia. A polissonografia mostrou apneia severa em ambos. Através do seguimento e tratamento com estimulantes do sistema nervoso central e CPAP, observou-se melhora da sonolência excessiva diurna e quando há esta queixa, portanto, o clínico deve fazer uma avaliação abrangente do sono para identificar distúrbios, como narcolepsia e apneia obstrutiva do sono, os quais podem estar presentes simultaneamente.

Descritores: Distúrbios do sono por sonolência excessiva; narcolepsia; apneia obstrutiva do sono; polissonografia, latência do sono/teste.

ABSTRACT

Excessive daytime sleepiness (EDS) is a symptom defined as the inability to stay awake and alert during the day. Considering the most important causes of EDS in the population, there are two major diagnoses that have it as a central symptom: narcolepsy and obstructive sleep apnea (OSA). We describe two cases of narcolepsy associated with OSA. Both started in the third decade of life with symptoms of excessive sleep during daily activities, which even make them fall from their own height. After a few years, these patients persisted complaining about excessive sleepiness and also snoring. The multiple sleep latency test (MSLT) met the diagnostic criteria of narcolepsy in the first case. Polysomnography showed severe sleep apnea in both. Through the follow-up and treatment with central nervous system stimulants and CPAP, there was EDS improvement. Therefore, clinicians should be aware of the possibility of narcolepsy and OSA being present simultaneously when there is a complaint of EDS.

Keywords: Disorders of excessive somnolence; narcolepsy, sleep apnea obstructive; polysomnography; sleep latency/ test.

Correspondência:

Luana de Rezende Mikael
E-mail: luana_mikael@hotmail.com
Data de submissão: 20/01/2021
Data de aceite: 09/11/2021

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, 13º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A sonolência excessiva diurna (SED) é um sintoma definido como a incapacidade de permanecer acordado e alerta durante o turno principal de vigília (normalmente durante o dia), resultando em episódios de necessidade irreprimível de sono ou momentos involuntários de sonolência¹. Ao se avaliar as suas causas mais importantes na população, dois importantes diagnósticos a tem como sintoma central: narcolepsia e apneia obstrutiva do sono (AOS).

A narcolepsia é uma doença neurológica que traz repercussões tanto sobre o sono, quanto sobre a vigília, e que se manifesta com SED associada à cataplexia e outros fenômenos do sono REM, como paralisia do sono e alucinações hípnicas¹⁻². Atualmente, ela é dividida em dois tipos. A narcolepsia tipo 1 é definida pela Classificação Internacional de Transtornos do Sono (CITS), em sua 3ª edição, através dos seguintes critérios:

a) períodos diários de sono irresistível ou ataques de sono ocorrendo por, ao menos, 3 meses;

b) presença de um dos seguintes: 1 - cataplexia e teste das latências múltiplas do sono (TLMS) sugestivo para narcolepsia e/ou 2 - dosagem de hipocretina 1 no líquido ≤ 110 pg/ml.

Já o diagnóstico da narcolepsia tipo 2, segundo a mesma fonte, deve atender aos itens a seguir:

a) períodos diários de sono irresistível ou ataques de sono ocorrendo por, ao menos, 3 meses;

b) TLMS sugestivo para narcolepsia;

c) ausência de cataplexia;

d) dosagem de hipocretina-1 no LCR não realizada ou ≥ 110 pg/ml;

e) sonolência e achados do TLMS não são melhor explicados por outras causas.

Estudos mostram que sua prevalência na população geral está em torno de 0,03 a 0,16%.

A idade média relatada de início dos sintomas é de 20 anos, sendo a SED o sintoma inicial mais comum com posterior aparecimento ou não da cataplexia³⁻⁵.

A SED também é uma das principais queixas apresentadas pelos pacientes diagnosticados com AOS. Ela é definida como um distúrbio respiratório caracterizado pelo estreitamento das vias aéreas superiores que prejudica a ventilação normal durante o sono. A CITS determina que, para o seu diagnóstico, é necessária a realização de polissonografia (PSG), já que a AOS é definida pelo registro do índice de distúrbio respiratório (IDR) $\geq 15,0/h$ ou pela associação entre o registro de IDR $\geq 5,0/h$ com quadro clínico sugestivo (sonolência excessiva; ronco; despertares noturnos com interrupção da respiração; comorbidades como HAS, diabetes mellitus e fibrilação atrial). Este é um transtorno que ocorre em 14% dos homens e 5% das mulheres da população adulta⁶.

Em algumas ocasiões, é difícil distinguir se a SED que o paciente apresenta é decorrente da narcolepsia ou de outro distúrbio do sono, como AOS. Além disso, é possível que ambas sejam diagnosticadas simultaneamente em pacientes que se apresentam em centros especializados de sono com queixa de sonolência.

RELATO DE CASO

Caso 1

Paciente A.A., masculino, 52 anos, professor, procurou no dia 16 de agosto de 2019, o ambulatório do Sono do Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morado de Oliveira" HSPE-FMO, São Paulo, SP, devido a sonolência excessiva diurna. Relatou que, aos 35 anos de idade, começou a apresentar episódios de sono em várias atividades (como atender o telefone), "apagões" (sic) em sala de aula, queda da própria altura e até mesmo acidente de carro após perda da consciência. Em investigação realizada na

época, fez o teste de latências múltiplas do sono (TLMS), após o qual foi dado o diagnóstico de narcolepsia e orientado início do tratamento com metilfenidato 10mg, duas vezes ao dia.

Na consulta do ambulatório, paciente apresentava ainda alguma sonolência diurna e trouxe também, como queixa dos familiares, ronco importante. Ele não portava nenhum dos componentes da síndrome metabólica, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia, nem distúrbios psiquiátricos. Seu índice de massa corporal (IMC) era 30,2 kg/m², sendo classificado como tendo obesidade grau I. Sua pontuação na Escala de Sonolência de Epworth (ESE) era 21. Foi solicitada polissonografia (PSG), que documentou índice de apneia-hipopneia (IAH) de 81,0/h. Novo TLMS também foi solicitado, porém, este exame não foi realizado.

Diante disso, o paciente recebeu o diagnóstico de narcolepsia tipo 1 (com cataplexia) associada a AOS severa. Ele manteve o uso de metilfenidato, e o tratamento com CPAP foi indicado. Com a pressão de 5 cmH₂O no aparelho do CPAP, o paciente obteve a normalização do IAH. Não ocorreram mais episódios de cataplexia desde a introdução do metilfenidato. Durante o seguimento, o paciente obteve melhora da sonolência excessiva diurna.

Caso 2

Paciente A.A.S., masculino, 70 anos, aposentado, procurou, no dia 08 de março de 2019, o ambulatório do Sono do Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morado de Oliveira” HSPE-FMO, São Paulo, SP, com queixa de sonolência excessiva diurna. Trouxe relato de que, por volta dos 34 anos de idade, passou a sentir sono excessivo enquanto conversava, almoçava ou amarrava os sapatos. Referia que, quando o sono surgia, suas pernas ficavam flácidas, sua marcha comprometida, e ele precisava sentar-se durante os episódios, pois já havia apresentado

quedas com escoriações. Na maioria das vezes, os sintomas eram desencadeados por emoções, como nervosismo e tristeza. Constantemente, passava por constrangimentos sociais por ser confundido com uma pessoa embriagada. Passou a não frequentar mais festas, jogos de futebol e outras atividades habituais devido ao excesso de sono. Nessa época, foi internado para investigação e passou por diversos tratamentos com carbamazepina e pemolina, sem melhora significativa.

Em 2014, diante da queixa de ronco, paciente realizou PSG que documentou IAH de 77,4/h, sendo indicado o uso de CPAP, porém não teve aderência ao tratamento. Em 2016, o paciente participou de um estudo em que fez uso de duloxetina e metilfenidato, e apresentou redução da sonolência, retornando às atividades sociais.

Em nova consulta, paciente relatou melhora dos episódios de cataplexia, mas continuava com sono durante o dia e ronco importante. Além disso, referiu agitação enquanto dormia, com movimentações enérgicas em que ocorriam chutes, simulação de brigas e sonilóquio quase todas as noites. A essa altura, ele já apresentava HAS, pré-diabetes e hipotireoidismo como comorbidades. Seu IMC era de 31,14 kg/m², pertencente ao grupo de Obesidade Grau I. Sua pontuação na ESE era de 18.

Assim, o paciente portava os diagnósticos de narcolepsia tipo 1 e AOS importante, sendo sugerido manter o uso de duloxetina e metilfenidato e retornar o tratamento da AOS com CPAP. Além disso, foi prescrita melatonina para tentar controlar o quadro de parassonia. Desde então, paciente não retornou ao nosso ambulatório para seguimento.

DISCUSSÃO

Os casos relatados demonstram que narcolepsia e AOS podem ser diagnosticados concomitantemente. Estudos prévios que

avaliaram a comorbidade das duas doenças mostraram que diversos pacientes com histórico de AOS podem se queixar de persistência da sonolência mesmo após o tratamento com CPAP, assim como muitos pacientes narcolépticos podem apresentar sonolência refratária ao uso de medicações estimulantes. Nessas circunstâncias, a ocorrência de outros distúrbios concomitantes devem ser investigados.

Vale destacar que, em ambos os casos relatados, os pacientes eram obesos. Tal observação pode guardar relação com a fisiopatologia da própria narcolepsia. É sabido que o elemento central da doença é a redução de hipocretina (também chamada de orexina) circulante nesses pacientes, como é sugerido pelo critério diagnóstico que indica a dosagem de hipocretina-1 no líquido menor ou igual a 110 pg/ml. Existem muitas evidências genéticas e epidemiológicas de que a narcolepsia (especialmente a do tipo 1) seja uma doença neuroimunológica em que a deficiência de hipocretina resulta de um ataque autoimune às células produtoras desse neuropeptídeo localizadas no hipotálamo pósterolateral.^{1,5}

A redução de hipocretina pode gerar, além dos sintomas típicos da narcolepsia, um comportamento alimentar alterado ou uma redução do metabolismo basal, o que explicaria o fato dos pacientes narcolépticos, em geral, serem obesos e apresentarem um IMC mais elevado do que a população geral^{3,7-8}. Paralelamente, AOS também está associada a um IMC aumentado, o qual leva à obstrução das vias aéreas superiores, causando interrupção da respiração durante o sono. Tais fatos poderiam, então, justificar a simultaneidade entre as duas doenças.

Outro achado comumente observado entre os narcolépticos é o grande intervalo que há entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo. Nos casos relatados (sobretudo, no segundo), é notável o atraso de vários anos

para o diagnóstico. Isso ocorre geralmente pelo não reconhecimento da cataplexia e de outros sinais e sintomas característicos da narcolepsia. Muitas vezes, o diagnóstico é confundido com distúrbios psiquiátricos ou outras comorbidades que apresentam sintomas semelhantes. Isso acaba por prolongar o sofrimento do paciente e acarreta queda progressiva da qualidade de vida, privando-o de atividades sociais e de boas condições no mercado de trabalho. Também retarda o tratamento adequado da doença, que é feito com uso de medicamentos específicos, como estimulantes do sistema nervoso central e anticataplécticos. O não reconhecimento da apneia do sono pode determinar os mesmos problemas. A falta de aderência ao tratamento da AOS, sobretudo ao uso de CPAP (como observado no segundo caso), é uma questão muito debatida no manejo da doença, já que é uma situação relativamente comum e que pode comprometer todo o seguimento. Sendo o paciente narcoléptico e/ou apneico, o fato é que a falta de um diagnóstico e um tratamento adequados pode acarretar diversos prejuízos a ele próprio (perda de qualidade de vida; risco de acidentes; piora de doenças metabólicas) e ao sistema de saúde (maior custo com exames; uso de medicações caras e inadequadas; desenvolvimento de doenças que requerem mais cuidados)⁹.

Diante desses riscos, o processo diagnóstico deve ser minucioso e cauteloso. Um passo fundamental é caracterizar a sonolência, queixa que é comum às duas doenças, mas que pode ter características mais relacionadas a uma do que a outra. Dessa forma, quando um paciente procurar um serviço médico com a queixa de SED, deve-se fazer uso das ferramentas disponíveis para avaliar e quantificar a sonolência. Inicialmente, no consultório, é necessário realizar uma anamnese completa contemplando o diário de sono, caracterizando bem as variações do padrão de sono durante a semana, as situações em que a sonolência se

expressa, se acontecem cochilos e quais são os sintomas associados ao quadro, como roncamentos, apneia, alucinações, cataplexia, paralisia do sono e comportamentos automáticos. A SED do narcoléptico costuma ser muito intensa, podendo o paciente ter ataques de sono (episódios de sonolência que surgem e crescem abruptamente) e cursar com automatismos. Os cochilos são típicos: possuem curta duração, são altamente restauradores e podem ter sonhos a despeito de sua curta duração. Também é importante destacar a presença ou não de cataplexia, definida como perda súbita e transitória do tônus muscular causada por estímulos emocionais; sua ocorrência é praticamente patognomônica da narcolepsia.

Clinicamente, também pode ser utilizada a escala de sonolência de Epworth (ESE), que quantifica a sonolência de forma subjetiva, listando 8 situações cotidianas em que é solicitado ao paciente que gradue 0 a 3 cada uma delas conforme o risco de cochilar; a pontuação total varia de 0 a 24, com escore maior que 10 indicando SED⁹⁻¹⁰. Ao se suspeitar de uma AOS, solicita-se uma PSG e, em se suspeitando de uma hipersonia (como é classificada a narcolepsia), é solicitado, além da PSG, o TLMS, que é realizado em conjunto com a primeira. O TLMS, exame padrão-ouro para a avaliação de SED, consiste em 5 registros eletroencefalográficos realizados a cada 2 horas durante o dia e que duram cerca de 20 minutos. O exame mede a rapidez com que um indivíduo adormece e avalia que estágios de sono o paciente apresenta durante os cochilos. O paciente que apresenta latências médias de

sono curtas (menor ou igual a 8 minutos) e pelo menos dois cochilos com sono REM (o chamado "SOREMP" – *Sleep Onset REM Period*) preenche critério para narcolepsia. Na PSG, evidências de apneia, hipopneia ou ambas na PSG noturna, com o índice de eventos respiratórios maior ou igual a 5 por hora associados a quadro clínico compatível ou maior ou igual a 15 eventos por hora independente de sintoma, estabelecem o diagnóstico de AOS^{2,6,10}.

Nos casos em que a AOS e a narcolepsia são concomitantes, é necessário ficar atento às opções terapêuticas e aos sinais e sintomas que mais pesam no momento. O tratamento da AOS pode variar conforme o grau de severidade do quadro. A maioria dos pacientes com quadro de grau moderado e severo costumam ter melhora significativa com o uso de CPAP. Além disso, medidas comportamentais, como perda de peso e exercício físico, são fundamentais. No caso da narcolepsia, o tratamento farmacológico de primeira linha é feito com estimulantes do sistema nervoso central, como modafinila e metilfenidato. Alguns antidepressivos também são utilizados nesses pacientes para controlar os eventos de cataplexia⁷. Nas ocasiões em que a sonolência se mostra refratária ao tratamento, deve-se observar se o quadro clínico naquele momento sugere que a apneia está mal controlada (manutenção de ronco; cansaço ao despertar; PSG com índice ainda elevado de eventos respiratórios) ou se o quadro narcoléptico está subtratado (maior ocorrência de parassonias; cataplexia mais frequente).

CONCLUSÃO

Quando há a queixa de SED, portanto, o clínico deve fazer uma avaliação abrangente do sono para identificar distúrbios, como narcolepsia e AOS, e garantir que o teste

diagnóstico apropriado seja realizado. Só assim os pacientes poderão ser tratados adequadamente, prevenindo diversas outras doenças e permitindo uma boa qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Schneider L, Mignot E. Diagnosis and management of narcolepsy. *Semin Neurol.* 2017;37(4):446-60.
2. Chakravorty SS, Rye DB. Narcolepsy in the older adult: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2003;20(5):361-76.
3. Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy. *Sleep Med.* 2010;11(1):93-5.
4. Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, Carlander B, Ondze B, Besset A, Billiard M. Age at onset narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology.* 2001;57(11):2029-33.
5. Frauscher B, Ehrmann L, Mitterling T, Gabelia D, Gschliesser V, Brandauer E, et al. Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the innsbruck narcolepsy cohort. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(8):805-12.
6. Kapur VK, Auckley DH, Chowduri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, Harrod CG. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504.
7. Kim H, Song JH, Kim TW, Kim SM, Um YH, Oh JH, et al. Comorbidity of narcolepsy and obstructive sleep apnea: a case report. *Sleep Med Res.* 2018;9 (2):124-27.
8. Schuld A, Hebebrand J, Geller F, Pollmächer T. Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet.* 2000;355(9211):1274-5.
9. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2013;310 (7):731-41.
10. Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med.* 2004; 5(4):339-43.

Doença de cushing na gestação

Cushing's disease during pregnancy

Rhaiza Zerbato Tetilla¹, Erika Ribeiro¹

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

RESUMO

No presente trabalho apresenta-se um caso de gestação em mulher com Doença de Cushing, na qual foi realizada tentativa terapêutica medicamentosa com cabergolina. Devido à intolerância ao uso da medicação por parte da paciente, a mesma permaneceu apenas em acompanhamento clínico com tratamento conservador. Em seguida, realizamos uma revisão de literatura sobre o tema.

Descritores: Gravidez; doença de cushing; terapêutica.

ABSTRACT

In this study we present a case of pregnancy in a woman with cushing's disease, in which a drug therapy attempt was made with Cabergoline, however, due to the patient's intolerance to medication use, she remained only in clinical follow-up with conservative treatment. Next, we performed a literature review on the topic.

Keywords: Pregnancy; cushing's disease; therapeutics.

INTRODUÇÃO

A gravidez é considerada um evento atípico em mulheres com síndrome de Cushing (SC). Nessas pacientes a infertilidade é comum, devido principalmente ao quadro de hipercortisolismo.

A maioria dos relatos de pacientes portadoras de Síndrome de Cushing que engravidaram apresentavam adenoma adrenal produtor de cortisol, sendo relatado em aproximadamente 50% das gestações relatadas na literatura. A Doença de Cushing é menos freqüente, acometendo até 30% dos casos, enquanto que publicações com SC em pacientes com produção ectópica de ACTH é mais rara¹. Porém, devido às alterações fisiológicas normais da gravidez, o processo de triagem para o diagnóstico e seguimento da síndrome é extremamente desafiador¹⁻³.

Por ser um episódio raro, com poucos casos divulgados na literatura, ainda não há um consenso sobre o diagnóstico, terapêutica e seguimento dessas pacientes na gestação. O hipercortisolismo leve durante esse período dificulta o diagnóstico e seguimento, visto que as características clínicas e bioquímicas podem ser erroneamente interpretadas como consequência da gestação.

Há a necessidade de diagnóstico e tratamento precoce, pois os altos níveis de cortisol nesse período foram associados a taxas maiores de morbidade materna e fetal, representando, pois, uma gestação de alto risco²⁻³.

Neste estudo, relata-se a evolução da gestação em uma mulher com doença de Cushing, acompanhada no ambulatório de endocrinologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil. Em seguida, revisou-se a literatura e discutiu-se o diagnóstico e conduta da Síndrome de Cushing durante a gravidez.

Correspondência:

Rhaiza Zerbato Tetilla
E-mail: rhaizatetilla@hotmail.com
Data de submissão: 01/02/2021
Data de aceite: 18/10/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Endocrinologia 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.

RELATO DE CASO

L.M.S, sexo feminino, aos 28 anos, referia amenorréia e galactorréia. Na época foi diagnosticada, em um serviço externo, como sendo portadora de um prolactinoma. Iniciou tratamento com cabergolina 0,5 mg/semana, com melhora dos sintomas. Após 2 anos de tratamento medicamentoso, engravidou e suspendeu a medicação. Durante a gestação não teve intercorrências médicas, com recém nascida à termo e sem complicações.

Após o parto, permaneceu por mais de 1 ano em amenorreia seguido de ciclo menstrual irregular, associado a outros sintomas como tontura, cefaléia, ganho de peso, fragilidade capilar, fraqueza muscular proximal e persistência da galactorreia. Procurou atendimento médico no setor de Endocrinologia em 2017.

No exame físico, apresentava índice de massa corporal: 23 (calculado como peso (kg)/[altura (m)]²); PA deitada e em posição ortostática de 144x100mmHg/ 142x100mmHg, respectivamente; FC: 88 bpm; ausculta cardíaca e pulmonar normais. Abdome sem estrias violáceas. Força muscular global, grau 5. Presença de galactorréia à expressão da mama direita, equimoses em membros superiores, bilateralmente e preenchimento supraclavicular leve. Ausência de giba, de pletora facial e sem acantose nigricans.

Na ocasião, os resultados de exames laboratoriais eram: cortisol pós 1 mg dexametasona: 6,4 mcg/dL (VR < 1,8 mcg/dL); cortisol salivar: 25,9 ng/ml (VR <1 ng/ml); cortisol urina 24h: 258,9 ng/24h com volume urinário de 1500 ml (VR: 20,9-292 ng/24h); ACTH: 49,7 pg/mL (VR: < 46); LH: 1 mUI/mL ; FSH: 5 mUI/mL ; prolactina: 16 ng/mL (VR 0-25 ng/mL); GH 0,1 ng/mL IGF1: 24,2 ng/mL (dentro da normalidade).

Devido ao diagnóstico de síndrome de cushing ACTH dependente, foi solicitado

ressonância magnética da região hipotalâmica-hipofisária, e foi identificada lesão expansiva selar de 1x1 cm sugestiva de macroadenoma hipofisário, com haste hipofisária deslocada para a esquerda e quiasma óptico com morfologia e sinal normais, que confirmou a Doença de Cushing, aos 35 anos de idade.

Durante o período de 2017-2018 a paciente foi avaliada conjuntamente pela equipe da Endocrinologia e Neurocirurgia da instituição, sem tratamento medicamentoso inicial com plano de abordagem cirúrgica, no entanto, em março de 2018 foi diagnosticada com gestação de 9 semanas.

A paciente foi orientada sobre os riscos da Doença de Cushing na gravidez, bem como as opções de tratamento medicamentoso e cirúrgico. Devido o quadro de hipercortisolismo leve com pouca clínica, considerou-se realizar tratamento medicamentoso com cabergolina. A paciente foi informada de que não havia muitos dados disponíveis sobre o uso de cabergolina durante a gravidez em portadoras de doença de Cushing, mas que doses semelhantes foram utilizadas para prolactinomas sem efeitos adversos. Optado assim por iniciar a medicação em 0,5 mg/semana com aumento gradual da dose até 2 mg/semana.

O cortisol salivar pré uso da medicação era de 0,250 ug/dl (VR: <0,208 ug/dl).

O seguimento no serviço de Endocrinologia foi realizado a cada 4 semanas, com monitoramento laboratorial do hipercortisolismo através do cortisol salivar. A paciente foi orientada a relatar qualquer piora clínica ou surgimento de sintomas como fadiga, ganho de peso, equimoses, estrias violáceas, alteração pressórica ou visual.

Com 15 semanas de gestação, devido aos sintomas de náuseas/ vômitos, a paciente interrompeu uso da cabergolina 0,5 mg/semana. Com 19 semanas, o cortisol salivar foi de 0, 240 ug/dl (VR: <0, 274 ug/dl) e o

teste oral de tolerância à glicose foi negativo para diabetes gestacional. Optado por manter a paciente sem medicação para o hipercortisolismo, sendo iniciada metildopa para melhor controle pressórico.

Com 24 semanas de gestação apresentava um cortisol salivar de 164 ug/dl (VR: <100 ug/dl), com bom controle pressórico e sem novos sintomas clínicos.

Na 28ª semana de gestação, foi decidido por reiniciar tratamento com baixas doses de cabergolina (0,25 mg/semana), visto que paciente estava melhor dos sintomas de náuseas e vômitos.

Após a quarta dose de substância, com 32 semanas, o cortisol salivar era de 253 ug/dl (VR <100 ug/dl). Aumentado a dose de cabergolina para 0,5 mg/semana.

A paciente suspendeu por conta a medicação na 35ª semana de gravidez e com 38 semanas foi realizada cesárea. Recém nascido do sexo feminino, peso ao nascimento de 3435 kg, Apgar 9/9.

Após 3 meses do parto, paciente apresentava cortisol salivar de 0,250 ug/dl (VR: <0,274 ug/dl) e a RM mostrava lesão hipofisária semelhante à anterior, de 1,2 cm, com a haste deslocada para esquerda e leve compressão do quiasma óptico.

Houve melhora dos níveis pressóricos sem necessidade de anti-hipertensivos no puerpério. Não houve aparecimento de novos sintomas associados ao hipercortisolismo. Aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade do RN. Após os 6 meses pós parto, a paciente foi reencaminhada para Neurocirurgia, aguardando tratamento cirúrgico da Doença de Cushing.

DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A gestação concomitante à Síndrome de Cushing (SC) é muito rara, com menos de 200 casos na literatura mundial. Aproximadamente 75% das mulheres com SC tem amenorréia

ou oligomenorreia, associada a uma redução da fertilidade. O estado de hipercortisolismo é considerado o principal responsável pela redução da fertilidade na doença^{1,3}.

Em relação à etiologia, nos casos descritos na literatura, a maioria dos pacientes apresentava SC por adenoma adrenal. Na doença de Cushing (DC) é menos freqüente, e até agora não mais do que 50 gestações foram relatadas. Isso pode estar relacionado à co-secreção de prolactina na Doença de Cushing, que dificulta mais a gestação^{1,3-5}.

O diagnóstico da SC pode ser difícil na gravidez, especialmente se o hipercortisolismo for leve. As alterações fisiológicas normais desse período complicam o processo de triagem, já que a maioria das características bioquímicas utilizadas para o diagnóstico são alteradas durante a gestação²⁻⁴.

No primeiro trimestre já há uma elevação do cortisol plasmático total devido à alta concentração da sua proteína transportadora. A globulina ligadora de corticosteróides (CBG) aumenta por ação dos estrogênios plasmáticos que estão aumentados e também do cortisol CRH, que é produzido pela placenta. Essa elevação da (CBG) pode levar a um aumento de 2 a 3 vezes dos níveis plasmáticos de cortisol durante o terceiro trimestre^{4,6}.

A placenta também desempenha papel importante nas alterações dos níveis de cortisol: CRH placentário e ACTH aumentam progressivamente a partir da 7ª semana até o final da gravidez^{1,4}.

Geralmente, o ritmo circadiano do cortisol é mantido, mas pode ser perdido durante o terceiro trimestre².

Níveis altos de cortisol total tornam o teste de supressão com dexametasona muito difícil de interpretar, com mais chances de resultado falso positivo^{2,4}.

O cortisol livre na urina (UFC) também altera durante o segundo trimestre (aumento de 1,4 a 1,6 vezes no 2º e 3º trimestres,

respectivamente). Sendo assim, esse exame não é confiável após o primeiro trimestre, a menos que os níveis sejam claramente elevados (até 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade), conforme sugerido pelas diretrizes da Endocrine Society^{1-2,4}.

O valor do cortisol salivar ainda não está bem estabelecido¹⁻². Porém, em estudo realizado por Ambroziak et. al,⁷ não foi demonstrada qualquer mudança óbvia no cortisol salivar durante a gravidez. Esses autores sugerem que os valores de referência para o cortisol salivar estabelecido para uma população adulta saudável poderiam ser utilizados para gestantes e mulheres em uso de contraceptivos orais na avaliação inicial da SC^{4,7}. Vale ressaltar que algumas gestantes desse grupo apresentaram valores mais elevados do que o esperado, apesar de não terem síndrome de Cushing. Lopes et. al⁸ também abordaram essa questão definindo valores-limite normais de cortisol salivar em cada trimestre da gravidez: <6,9nmol/L no primeiro, <7,2nmol/L no segundo e <9,1nmol/L no terceiro trimestre. Apesar da sobreposição entre pacientes com doença de Cushing e gestantes com eucortisolismo em cada trimestre, a especificidade variou de 80 a 92%^{4,8}. Mais recentemente, em 2018, uma revisão sobre o tema concluiu que o teste do cortisol salivar fosse considerado o critério mais importante para rastreio de hipercortisolismo durante a gestação, pelo menos durante os dois primeiros trimestres⁴. Apesar do baixo número de mulheres avaliadas, pode-se inferir que o nível de cortisol salivar seja o teste mais apropriado e robusto para o seguimento do hipercortisolismo durante a gestação e opto-se por acompanhar a paciente desta forma.

Asíndrome de Cushing eleva a morbidade materna pelo agravamento da hipertensão, pré-eclâmpsia, diabetes e infecções oportunistas, aumentando também o risco obstétrico, com maior taxa de abortamento espontâneo, morte perinatal, parto prematuro e retardo de crescimento intra-fetal²⁻³. Quando não tratada,

a mortalidade fetal é de quase 20%⁹.

Lindsay et al.⁹ revisaram 136 gestações, das quais, 122 foram diagnosticadas com SC. Algumas apresentaram mais de uma gestação. Foi identificada uma tendência a um aumento da taxa de nascido vivo em gestantes tratadas comparadas com as que não receberam tratamento, embora isso não tenha sido estatisticamente significativo².

Supõe-se, através de alguns estudos, que as complicações possam ser prevenidas pela redução da excreção de UFC para níveis normais ou levemente acima do limite da normalidade³.

Entretanto, em um estudo observou-se cinco mulheres que engravidaram após o diagnóstico da doença de Cushing e concluiu-se que, em contraste com muitos casos descritos na literatura, gestantes que permaneceram com hipercortisolemia leve até o momento da concepção não tiveram progressão clínica nem complicações maternas ou fetais graves, apesar das taxas de abortamentos terem sido mais elevadas (33%)¹⁰.

Em relação ao tratamento, a maioria dos estudos concorda que a cirurgia transesfenoidal é o método terapêutico padrão-ouro para a doença de Cushing^{1-2,4} e que deve ser realizada preferencialmente durante o segundo trimestre, antes da 24ª semana de gestação¹¹. Somente quando a cirurgia não é curativa ou contraindicada outras opções medicamentosas devem ser exploradas⁴.

O tratamento clínico medicamentoso geralmente inclui a metirapona, a ciproheptadina, a aminoglutetimida, o mitotano^{2,12}, raramente o cetoconazol e mais recentemente a cabergolina.

Há mais experiência com a metirapona, que usualmente parece ser bem tolerada². Como a hipertensão e a progressão para pré-eclâmpsia foram relatadas com a metirapona, seu uso pode ser reservado como tratamento provisório, enquanto aguarda tratamento definitivo¹³. O cetoconazol foi utilizado com sucesso em três gestações sem evento adverso².

No rato, o cetoconazol atravessa a placenta, é teratogênico e abortivo, de modo que o medicamento é categoria C no FDA².

Nos últimos anos, o possível papel de agonistas dopaminérgicos no tratamento de DC tem sido reconsiderado devido à demonstração da expressão dos receptores D2 da dopamina (D2R) nos tumores corticotróficos hipofisários¹⁴. A cabergolina demonstrou ser eficaz na normalização dos níveis de cortisol urinário de 24 horas e no controle de sinais e sintomas da doença de Cushing em pacientes não grávidas¹⁵. Pode também ser uma opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento da doença de Cushing durante a gravidez. De fato, em dois casos relatados, uma gravidez foi obtida com altas doses de cabergolina e mantida durante toda a gravidez com remissão^{4,16-17}.

É importante ressaltar que há também um subconjunto de pacientes relatados, os quais foram tratados de forma conservadora, controlando as comorbidades como hipertensão e diabetes mellitus sem necessariamente ter sido usado medicamentos anticortisólicos específicos⁴.

Do mesmo modo, a gestante deste estudo passou a maior parte da gravidez sem tratamento específico para DC devido a não tolerância à cabergolina. Manteve seguimento na Endocrinologia com bom controle pressórico, em uso de metildopa, e com hipercortisolismo leve até o segundo trimestre da gestação, manifestando poucos sinais clínicos de cortisol alto e sem outras complicações maternas ou fetais.

Alguns relatos de casos sugerem que gestantes com hipercortisolismo leve devem ser acompanhadas com cuidado, e a cirurgia pode ser adiada para o pós-parto, se os parâmetros cardiovasculares e metabólicos permanecerem normais^{3,10}.

Sabe-se que o feto é protegido, até certo ponto, dos efeitos do hipercortisolismo materno

pela 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase 2 placentária, que converte o cortisol ativo e a corticosterona em seus metabólitos inativos¹.

O seguimento após a gestação depende principalmente do tratamento realizado durante a gravidez. Em doença de Cushing não tratada, avaliações biológicas e uma nova ressonância magnética da hipófise devem ser realizadas de 3 a 6 meses depois do parto. A paciente deste caso clínico realizou exames bioquímicos em 3 meses e uma nova ressonância nuclear magnética de hipófise 6 meses após a gestação⁴.

CONCLUSÃO

Visto que a exposição materna e fetal ao cortisol alto pode causar consequências graves, inclusive fatais, deve-se estar atento e apto a realizar o diagnóstico precoce e tratamento adequado em gestantes com síndrome de Cushing. Como faltam diretrizes padronizadas, as condutas precisam ser individualizadas. O seguimento deve ser baseado no tratamento das comorbidades e o tratamento cirúrgico deve ser considerado após avaliar a relação risco / benefício. Gestantes com hipercortisolismo leve podem ser acompanhadas com cuidado, e a cirurgia pode ser adiada após o parto, quando os parâmetros cardiovasculares e metabólicos estiverem normais.

REFERÊNCIAS

1. Gopal RA, Acharya SV, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS. Cushing disease with pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(7):533–55.
2. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):3077–83.
3. Ragonese M, Cotta OR, Ferrà F, Trimarchi F, Cannavò S. How to diagnose and manage Cushing's disease during pregnancy, when hypercortisolism is mild? *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):637–39.

4. Brue T, Amodru V, Castinett F. Management of Endocrine Disease: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):R259–R266.
5. Caimari F, Valassi E, Garbayo P, Steffensen C, Santos A, Corcoy, Webb SM. Cushing's syndrome and pregnancy outcomes: a systematic review of published cases. *Endocrine*. 2017;55(2):555–63.
6. Abou-Samra AB, Pugeat M, Dechaud H, Nachury L, Bouchareb B, Fevre-Montange M, Tourniaire J. Increased plasma concentration of N-terminal beta-lipotrophin and unbound cortisol during pregnancy. *Clin Endocrinol*. 1984;20(2):221–28.
7. Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z, Krasnodebska-Kiljanska M, Bednarczyk T. The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2015;83(6):774–78.
8. Lopes LM, Francisco RP, Galletta MA, Bronstein MD. Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. *Pituitary*. 2016;19(1):30–38.
9. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev*. 2005;26(6):775–99.
10. Chico A, Manzanares JM, Halperin I, Martinez de Osaba MJ, Adelantado J, Webb SM. Cushing's disease and pregnancy: report of six cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;64(1):143-46.
11. Abbassy M, Kshetry VR, Hamrahian AH, Johnston PC, Dobri GA, Avitsian R, et al. Surgical management of recurrent Cushing's disease in pregnancy: a case report. *Surg Neurol Int*. 2015;6(Suppl 25):S640–S645.
12. Mellor A, Harvey RD, Pobereskin LH, Sneyd JR. Cushing's disease treated by trans-sphenoidal selective adenectomy in mid-pregnancy. *Br J Anaesth*. 1998;80(6):850–52.
13. Shaw JA, Pearson DW, Krukowski ZH, Fisher PM, Bevan JS. Cushing's syndrome during pregnancy: curative adrenalectomy at 31 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;105(2):189–91.
14. Sek KSY, Deepak DS, Lee KO. Use of cabergoline for the management of persistent Cushing's disease in pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2016217855.
15. Woo I, Ehsanipoor RM. Cabergoline therapy for Cushing disease throughout pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt2):485-87.
16. Nakhleh A, Saiegh L, Reut M, Ahmad MS, Pearl IW, Shechner C. Cabergoline treatment for recurrent Cushing's disease during pregnancy. *Hormones*. 2016;15(3):453–58.
17. Woo I, Ehsanipoor RM. Cabergoline therapy for Cushing disease throughout pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 2):485–87.

Linfoma da zona marginal esplênico: ainda há espaço para esplenectomia na era rituximabe?

Splenic marginal zone lymphoma: is there still room for splenectomy in the rituximab era?

Camila Galati Araujo, Perla Vicari, Inara Lucia Arce, Vera Lucia de Piratininga Figueiredo
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

O linfoma esplênico da zona marginal é incomum e representa menos de 2% de todos os linfomas diagnosticados. Geralmente afeta pacientes acima da sexta década de vida e evolui com envolvimento do baço e dos linfonodos do hilo esplênico. Pode envolver medula óssea e sangue periférico. Na era pré-rituximabe, a esplenectomia era considerada o "padrão ouro", o método mais utilizado e eficaz para reduzir o tamanho do baço, corrigir o hemograma e por muitos anos foi considerada o tratamento de escolha. Agentes alquilantes sozinhos e combinações de quimioterapia com ou sem doxorubicina também foram usados neste período, mas com eficácia limitada. O desenvolvimento do anticorpo monoclonal anti CD20 (rituximabe) revolucionou o tratamento dos linfomas e posteriormente mudou o paradigma terapêutico dos pacientes com linfoma da zona marginal esplênico, utilizado como monoterapia. Novos agentes, como ibrutinibe e inibidores de PI3K, estão atualmente sendo usados em um cenário de resgate para estas patologias.

Descritores: Linfoma da zona marginal esplênica; rituximabe; esplenectomia.

ABSTRACT

Splenic marginal zone lymphoma is rare, it accounts for less than 2% of all diagnosed lymphomas. It usually affects patients above the sixth decade of life and progresses with involvement of spleen and lymph nodes of the splenic hilum and may involve bone marrow and peripheral blood. In the pre-Rituximab era, splenectomy was considered the "gold standard", the most used and effective method to reduce spleen size and correct blood cell count, and it was regarded as the treatment of choice for many years. Alkylating agents alone and combinations of chemotherapy with or without doxorubicin (FMC-CHOP) were also used in this period, but with limited effectiveness. The development of anti CD20 monoclonal antibody (Rituximab) has revolutionized the treatment of lymphoma and follicular lymphoma diffuse large cell B and later changed the therapeutic paradigm of SMZL patients, being used as monotherapy. Novel agents, such as ibrutinib and PI3K inhibitors, are currently being used in a salvage setting.

Keywords: Splenic marginal zone lymphoma; rituximab; splenectomy.

Correspondência:

Perla Vicari
E-mail: vicarp03@gmail.com
Data de submissão: 01/02/2021
Data de aceite: 18/10/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Hemoterapia do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 6º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

O linfoma da zona marginal esplênica (LZME) representa menos de 2% de todos os linfomas e costuma ser diagnosticado em estágio avançado. O fato de muitos linfomas esplênicos envolverem o sangue e a medula óssea, além de poderem ser tratados de forma eficaz com imunoterapia diminuiu a necessidade de esplenectomia terapêutica. O desenvolvimento do anticorpo monoclonal anti CD20 revolucionou o tratamento dos linfomas folicular e difuso de grandes células B, sendo utilizado no tratamento do LZME, principalmente como monoterapia¹. Este trabalho relata dois casos de LZME, e compara tratamento e sobrevida com a literatura atual.

Relatos de Casos

Caso 1: Paciente do sexo feminino, 64 anos, portadora de hipertensão arterial sistêmica, apresentava trombocitopenia em exame de rotina e esplenomegalia homogênea sem outras alterações. Os sintomas B estavam ausentes e a imunofenotipagem da medula óssea era compatível com infiltração de linfoma não Hodgkin da zona marginal (*Positivos*: Kappa, CD19, CD22, CD23 parcial, CD20 forte, sIgM, CD24 moderado, FMC7 moderado, Bcl2). A tomografia computadorizada não mostrou linfadenomegalia e nenhuma outra visceromegalia. PET scan revelou: apenas captação esplênica. Foi realizada esplenectomia e a imunohistoquímica mostrou positividade: CD20, CD79a, Bcl2, Ki67 (5%). Atualmente, o paciente está em remissão há 11 anos, sem outro tratamento adicional.

Caso 2: Paciente do sexo feminino, 54 anos, com anemia normocítica normocrômica, associada a esplenomegalia leve, dor abdominal, náuseas e emagrecimento de 4 a 5 kg. Hb: 10,5 g/dl; VCM: 91fL; WBC: $3,27 \times 10^3 / \text{mm}^3$; plaquetas:

$222 \times 10^3 / \text{mm}^3$. Outros testes: ALT: 136 U/L; AST: 456 U/L; GGT: 64U/L; fosfatase alcalina: 569 U/L; DHL: 201 U/L; Bilirrubina total 9,16 mg/dL; indireta 5,30 mg/dL e direta: 3,86 mg/dL. O teste de antiglobulina direta foi positivo. Foi diagnosticada anemia hemolítica autoimune (AIHA) com anticorpos a frio. O fator antinuclear 1/360 e anticoagulante lúpico foram positivos, porém as demais provas para colagenoses foram negativas. O tratamento com corticoterapia obteve boa resposta.

A paciente perdeu seguimento e, após sete anos, retornou com esplenomegalia maciça e linfocitose periférica ($18.800 / \text{mm}^3$). A imunofenotipagem de sangue periférico apresentou Positividade: CD5, CD20, CD22, CD11c, CD23 (fraco / parcial), CD79b, FMC-7, HLA-DR, IgM, IgD e Kappa (99,9% das células) compatível com doença linfoproliferativa B madura. As tomografias computadorizadas de pescoço, tórax e abdome não mostraram alterações, exceto esplenomegalia heterogênea acentuada e presença de linfonodo retroperitoneal. A biópsia de medula óssea evidenciou: 80% de celularidade, com hiperplasia eritróide e presença de fibrose reticulínica ++ / 4+. Devido à esplenomegalia maciça, foi administrado Rituximabe na dose de 375 mg/m² por semana durante 4 ciclos sem resposta. A quimioterapia com R-CVP também foi ineficaz. A esplenectomia foi então realizada e a imunohistoquímica mostrou células CD20 +, células CD43 positivas irregulares, células CD79a +, células IgG + IgM + escassas, CD5-, CD3-, CD23-, BCL2 - ciclina D1-, compatível com LZME. Após 3 anos de esplenectomia, o paciente encontrava-se assintomático, mantinha linfocitose policlonal residual ($4,200 / \text{mm}^3$) e não apresentava sinais de atividade da doença. Mantém hemólise, com Hb estável (11,0g/dl), sem tratamento até o momento.

DISCUSSÃO E REVISÃO DA LITERATURA

O LZME apresenta-se clinicamente com esplenomegalia que pode ser acompanhada por anemia ou trombocitopenia imune, bem como presença de linfócitos vilosos no sangue periférico. Até um terço dos pacientes pode apresentar gamopatia monoclonal sérica, mas a hiperviscosidade é incomum. Alguns casos podem estar associados à infecção por hepatite C. Não há um marcador imunofenotípico específico para LZME, mas costuma ser positivo para IgM e, menos comumente, para IgD. Marcadores de linfócitos B caracteristicamente expressos (CD20+, CD79a+), e outras doenças linfoproliferativas, como leucemia linfocítica crônica, linfoma folicular, linfoma de manto e leucemia de células pilosas devem ser descartados, mostrando negatividade para CD5, CD10, ciclina D1 e Anexina A1, respectivamente, além de mostrar negatividade para CD23, CD43 e BCL6. Cerca de 40% dos casos possuem perda do alelo cromossômico 7q 31-32, que pode estar associada a um desfecho desfavorável, assim como TP53 mutado e não mutado IGHV. O espectro mutacional do LZME identifica achados específicos, como perda de 7q e mutações NOTCH2 e KLF2, ambos genes relacionados com diferenciação de zona marginal. Há uma notável variabilidade clínica nos casos de LZME, dependente da carga tumoral e do status de desempenho. Tumores de células B, deleção de mutações 7q e NOTCH2 são lesões quase específicas de LZME, e representa biomarcadores diagnósticos promissores desse linfoma. Marcadores moleculares específicos, como perda de 7q, perda / mutação de p53, mutações NOTCH2 e KLF2, estão associados à variabilidade clínica. O LZME apresenta curso indolente, mesmo quando afeta a medula óssea e a sobrevida mediana é de 10 anos, segundo relatos de Bennett et al. e Kalpadakis et al.,¹⁻¹¹.

Não há consenso sobre o melhor tratamento. Em pacientes assintomáticos, a conduta de vigilância ativa (observar e aguardar) é recomendada, com avaliação a

cada 3-6 meses. Os principais critérios para iniciar o tratamento na LZME são a presença de esplenomegalia progressiva ou sintomática e / ou quaisquer citopenias progressivas. Doenças autoimunes, se presentes, devem ser tratadas especificamente¹² embora, o rituximabe possa ser particularmente útil em pacientes com essas doenças autoimunes, uma vez que pode permitir o controle concomitante de AIHA (ou trombocitopenia imune). A maioria dos casos não atinge resposta completa à quimioterapia convencional, enquanto os pacientes geralmente exibem resposta hematológica à esplenectomia, com boa sobrevida em longo prazo. Pode ainda ocorrer transformação para linfoma de grandes células B, em torno de 10%. A associação etiológica entre LZME e infecção crônica pelo vírus da hepatite C está comumente referida no sul da Europa, e o desenvolvimento de linfoma nessas condições parece estar associado à ativação de CD81 em células B por estimulação crônica da glicoproteína E2 do vírus⁹. Os casos associados à hepatite C têm se beneficiado do tratamento, que consiste em interferon gama com ou sem ribavirina. Anteriormente ao uso do rituximabe, o método mais utilizado e eficaz para reduzir o tamanho do baço e corrigir a contagem de células sanguíneas era a esplenectomia¹⁻⁶, e foi considerado o tratamento de escolha por muitos anos. Agentes alquilantes isolados ou combinações de quimioterapia com ou sem doxorubicina (CVP, CHOP) também foram usados, mas com eficácia limitada. Os análogos da purina, particularmente a fludarabina, estão associados a maiores taxas de resposta geral (100%) e resposta completa (70%). Outra estratégia associada a uma alta taxa de sucesso no tratamento de LZME é uma abordagem quimioterápica com bendamustina / rituximabe (BR). Essa associação fornece altas taxas de resposta geral e completa (91% e 73%, respectivamente), com toxicidade controlável. O desenvolvimento de anticorpo monoclonal anti CD20 revolucionou o tratamento dos linfomas folicular e do difuso de grandes células B e, posteriormente, têm sido empregados

no tratamento do LZME, especialmente como monoterapia^{4,13-17}. Existem critérios bem estabelecidos para a linha de base, que foi considerada por Kalpadakis et al, Matutes et al. e em pacientes com esplenomegalia volumosa ou sintomática, sintomas B, fenômenos autoimunes ou citopenias significativas³⁻⁴. Quando indicada, a esplenectomia foi tradicionalmente considerada a primeira escolha, e a quimioterapia com agentes alquilantes, conforme demonstrado por Lannitto et al. e Kalpadaskis et al. tem eficácia limitada^{8,13-19}. Os análogos da purina mostraram alguma resposta em estudos pequenos, mas com toxicidade considerável. Posteriormente, o anticorpo monoclonal anti-CD20 mostrou eficácia, com toxicidade mínima. Olszewski, Bennett et al e Lannitto et al. relatam que cerca de 75% dos pacientes tinham indicação de tratamento no momento do diagnóstico^{8,13,15}. Usado em pacientes com risco cirúrgico aumentado, idade avançada, quimioterapia anterior, esplenomegalia de grande consequência, o rituximabe demonstrou boa resposta e pode ser usado mesmo quando há recidiva da doença após um curso inicial de Rituximabe¹⁶. O programa terapêutico inclui indução com Rituximabe e manutenção em alguns casos. A terapia utilizada no segundo caso relatado e analisado na literatura foi de 375mg/m² em infusões semanais. Kalpadakis et al. propuseram idealmente seis ciclos, seguidos de manutenção a cada dois meses por 1-2 anos⁹.

A terapia com rituximabe sozinha (375 mg / m² de 4 a 8 doses semanais) pode produzir uma resposta rápida, com uma taxa alta de resposta geral (> 80%) e CRR (> 40%) com toxicidade mínima. As respostas ao rituximabe parecem ser de longa duração, com um PFS de 10 anos excedendo 60%. Alguns critérios de avaliação e comparação do tratamento tornam-se difíceis, principalmente por se tratar de uma doença rara e indolente. Fatores como a sobrevida global são prejudicados porque um percentual significativo de pacientes (30%) morre de outras comorbidades não relacionadas ao linfoma e esse fato não é relatado em grande parte da literatura avaliada³. A tabela 1 mostra os estudos que demonstraram resposta ao tratamento com Rituximabe e esplenectomia exclusivamente, para avaliar a melhor opção terapêutica para esses pacientes. Porém, os estudos não possuem a mesma estrutura, não foram realizados ao mesmo tempo ou na mesma população e, portanto, não são comparáveis. Por outro lado, a sobrevida média nos esplenectomizados foi de 77,7% em 3-5 anos, com desvio padrão 7,9, e nos que receberam Rituximabe 89,3% com desvio padrão 7,3, com p = 0,105. Em um estudo prospectivo com 39 pacientes em um único centro no Brasil, a esplenectomia foi o tratamento primário em 53,8% (21/39), com sobrevida global mediana de 13,9 anos²⁰.

Tabela 1 - Tratamento com Rituximabe versus esplenectomia isolada: revisão de literatura.

	N	Idade Mediana (Anos)	Resposta	Sobrevida
Esplenectomia				
Tsimberidou et al. (2006) ¹⁷	10	64	NA	89% em 3 anos
Troussard et al. (1996)	28	NA	NA	71% em 5 anos
Thieblemont et al. (2002) ¹⁶	23	66 (30-92)	100%	77% em 5 anos
Mulligan et al. (1991)	16		95%	74% em 4 anos
Olszewski (2012) ⁶	1251	68 (25-96)	NA	79% em 5 anos
Rituximabe				
Bennett et al. (2010) ⁵	11	75 (47-91)	73%	81% em 4 anos
Tsimberidou et al. (2006) ¹⁷	26	64	88%	95% em 3 anos
Kalpadakis et al. (2013) ⁹	10	62(37-89)	90%	NA
Outros tratamentos				
Thieblemont et al. (2002) ¹⁶	21	66 (30-92)	100%	77% em 5 anos
Cervetti et al. (2013) ¹⁴	50	64 (33-85)	87%	86% em 5 anos

Na figura 1, apresenta-se a proposta de Broccoli e Zinzani como terapia para linfomas de zona marginal esplênica¹².

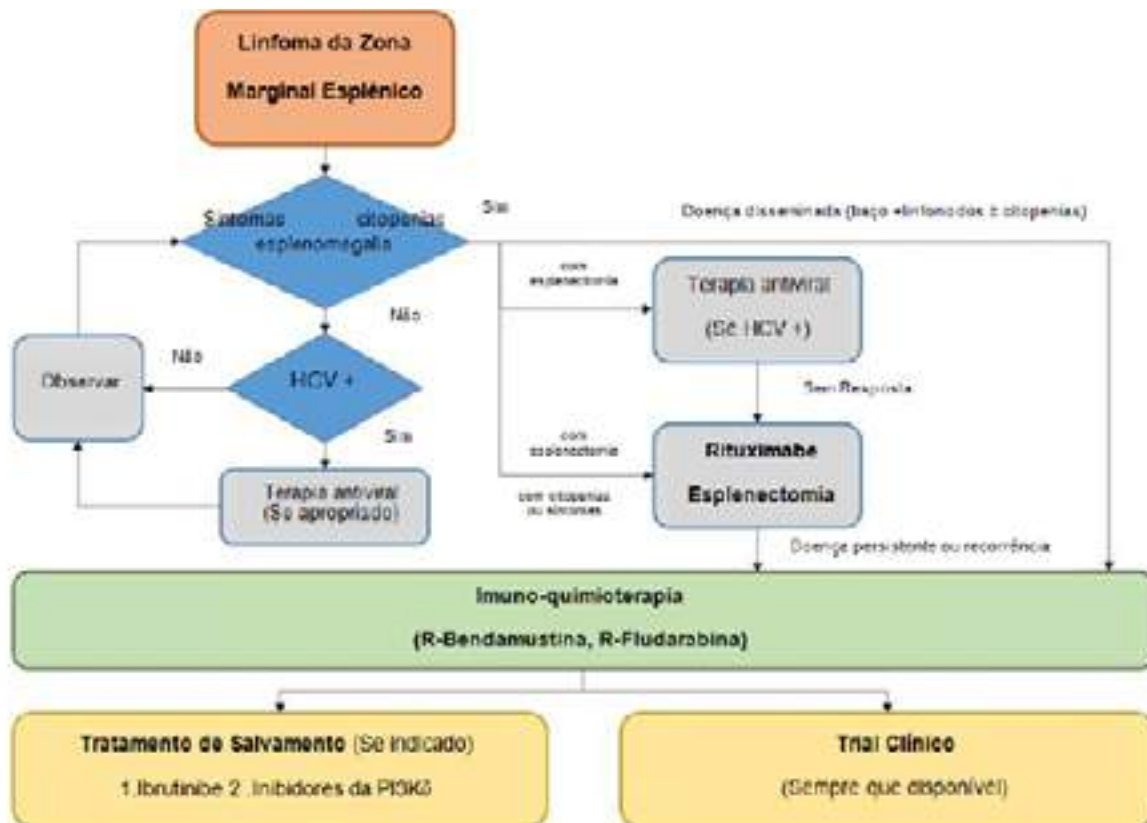


Figura 1 - Protocolo de tratamento para linfoma marginal esplênico de acordo com Broccoli e Zinzani¹².

CONCLUSÃO

Em doenças raras, como em LZME, estudos prospectivos randomizados são impraticáveis e, portanto, apenas estudos retrospectivos e observacionais estão disponíveis, que às vezes representam o único mecanismo de evidência que se pode alcançar.

A esplenectomia era tradicionalmente utilizada como método diagnóstico e também como terapia para o LZME, descrita pela OMS em 2008². Atualmente o rituximabe é considerado o tratamento de primeira linha, principalmente em casos de alto risco cirúrgico e doença avançada. Estudos recentes tendem a beneficiar o uso de rituximabe e destacam os riscos da esplenectomia de curto e longo prazo, embora muitos não tenham dados estatisticamente significativos, bem como comparação de viés e interpretação. Embora alguns autores considerem a esplenectomia um tratamento

paliativo nos casos de LZME em estágios avançados¹⁹⁻²², Mostrou-se um caso de doença avançada (estágio 4) que teve remissão clínica e hematológica após esplenectomia exclusiva e mantém remissão por onze anos. O outro caso, primariamente refratário ao tratamento com rituximabe após esplenectomia, apresentou resposta clínica e hematológica e está em remissão há 3 anos. Mesmo que o tratamento com esplenectomia muitas vezes permita apenas resposta parcial, uma resposta completa não é necessária para sobrevida em longo prazo e qualidade de vida aceitável. Os benefícios da imunoquimioterapia e esplenectomia, que se refletem na qualidade de vida e na duração da doença, devem ser melhor investigados. Estudos prospectivos e randomizados para comparar monoterapia com rituximabe e esplenectomia ainda são necessários para melhor avaliação destas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Perrone S, D'Elia GM, Annechini G, Ferretti A, Tosti ME, Foà R, Pulsoni A. Splenic marginal zone lymphoma: prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era. *Leuk Res.* 2016;44:53-60.
2. Isaacson PG, Pileri SA, Berger F, et al. Splenic Marginal Zone Lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008. p.185-187.
3. Matutes E. Splenic marginal zone lymphoma: disease features and management. *Expert Rev Hematol.* 2013; 6(6):735-45.
4. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Kontopidou FN, Yiakoumis X, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist.* 2013;18(2):190-97.
5. Bennett M, Schechter G. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: splenectomy versus rituximab. *Semin Hematol.* 2010;47(2):143-47.
6. Olszewski AJ. Survival outcomes with and without splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Am J Hematol.* 2012;87(11):119-22.
7. Matutes E. Clinical and biological diversity of splenic marginal zone lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(9):1185-89.
8. Iannitto E, Ambrosetti A, Ammatuna E, Colosio M, Florena AM, Tripodo C, et al. Splenic marginal zone lymphoma with or without villous lymphocytes. Hematologic findings and outcomes in a series of 57 patients. *Cancer.* 2004;101(9):2050-57.
9. Kalpadakis C, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, et al. Rituximab monotherapy is the treatment of choice for splenic marginal zone lymphoma (SMZL) [abstract]. *Ann Oncol.* 2008;19:367.
10. Bennett M, Sharma K, Yegena S, Gavish I, Dave HP, Schechter GP. Rituximab monotherapy for splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica.* 2005;90(6):856-58.
11. Matutes E, Oscier D, Montalban C, Berger F, Callet-Bauchu E, Dogan A, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia.* 2008;22(3):487-95.
12. Broccoli A, Zinzani PL. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):295-305.
13. Matutes E. Splenic marginal zone lymphoma with and without villous lymphocytes. *Curr Treat options Oncol.* 2007; 8(2):109-16.
14. Cervetti G, Galimberti S, Pelosini M, Ghio F, Cecconi N, Petrini M. Significant efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine {+/-} rituximab in the treatment of splenic marginal zone lymphoma (SMZL): extended follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2434-38.
15. Else M, Marin-Niebla A, la Cruz F, Batty P, Rios E, Dearden CE, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;159(3):322-28.
16. Thieblemont C, Felman P, Berger F, Dumontet C, Arnaud P, Hequet O, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma.* 2002;3(1):41-47.
17. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, et al. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer.* 2006;107(1):125-35.
18. Pileri SA, Onaindia A, Mollejo M. Splenic marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017;30(1-2):56-64.
19. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management. *Blood.* 2016;127(17):2072-81.
20. Lage LA, Dos Santos FF, Levy D, Moreira FR, Couto SC, Culler HF, et al. Risk adapted approach: How to treat splenic marginal zone lymphoma in resource-poor settings? - The real-life experience of a Brazilian cancer treatment center. *BMC Cancer.* 2020;20(1):717.
21. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(1):17-29.
22. Zhang S, Xuan Z, Zhang L, Lu J, Song P, Zheng S. Splenic marginal zone lymphoma: a case report and literature review. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):259.

Formações císticas no espaço retrorretal

Cystic formations in retrorectal space

Maurício Kenji Ota¹; Gladstone Mattar¹; Vitor Athayde Cardoso Linhares¹

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

RESUMO

As lesões císticas de localização retrorretal constituem um grupo raro de afecções. Diferenciadas de acordo com a origem de seu desenvolvimento, apresentam quadro clínico inespecífico, predominando sintomas gastrointestinais no abdome inferior, tendo grande importância para o seu diagnóstico a correlação com os exames de imagem.

Descritores: Lesões císticas retrorretais; cisto de inclusão epidérmica.

ABSTRACT

Cystic lesions of retrorectal localization are a rare group of pathologies, being differentiated according to the origin of their development. They present a nonspecific clinical picture, predominantly gastrointestinal symptoms in the lower abdomen, with great importance for its diagnosis the correlation with imaging exams.

Keywords: Retrorectal cystic lesions; epidermoids inclusion cysts.

INTRODUÇÃO

O espaço retrorretal ou pré-sacral é uma região que abriga um grupo heterogêneo de doenças, a maior parte das vezes benignas. Lesões císticas nesta região são raras, na maioria dos casos congênitas¹.

Os cistos de inclusão epidérmica, principal objetivo deste trabalho, também conhecido como cistos epidermóides, são lesões benignas que se desenvolvem a partir dos remanescentes do tecido ectodérmico. É uma entidade pouco freqüente entre as afecções císticas encontradas no espaço retrorretal, correspondendo a cerca de 6% de todos os tumores pré-sacrais. Podem ocorrer em vários locais do corpo humano. Os locais mais frequentes são: couro cabeludo, rosto, pescoço e tronco. Apresentam-se com maior frequência no sexo feminino, em mulheres de meia idade, em uma proporção de 3:1. Podem desenvolver-se em áreas de cirurgia prévia ou trauma, causam sequestro de tecido epidérmico para a derme, como neste relato de caso²⁻⁴.

Correspondência:

Vitor Athayde Cardoso Linhares
E-mail: vitorlinhares1000@hotmail.com
Data de submissão: 02/06/2021
Data de aceite: 14/10/2021

Trabalho realizado:

Serviço de Radiologia e 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, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

RELATO DE CASO

Paciente D.M.B.S, 41 anos, sexo feminino, com história de dor pélvica crônica, irradiada para membro inferior direito e com episódios de perda de força ipsilateral. Associam-se sintomas de constipação e enterorragia (evacuação a cada 2-3 dias), e de alteração do hábito urinário, com episódios de retenção e incontinência urinária. Sem perda de peso.

Possuía antecedente cirúrgico de exérese de massa retrorretal e cóccixdectomia, com diagnóstico anatomopatológico de tecido fibroadiposo e muscular sem atipias cisto pilonidal, respectivamente.

Prosseguiu-se a investigação diagnóstica com exame de ressonância nuclear magnética conforme a figura 1.

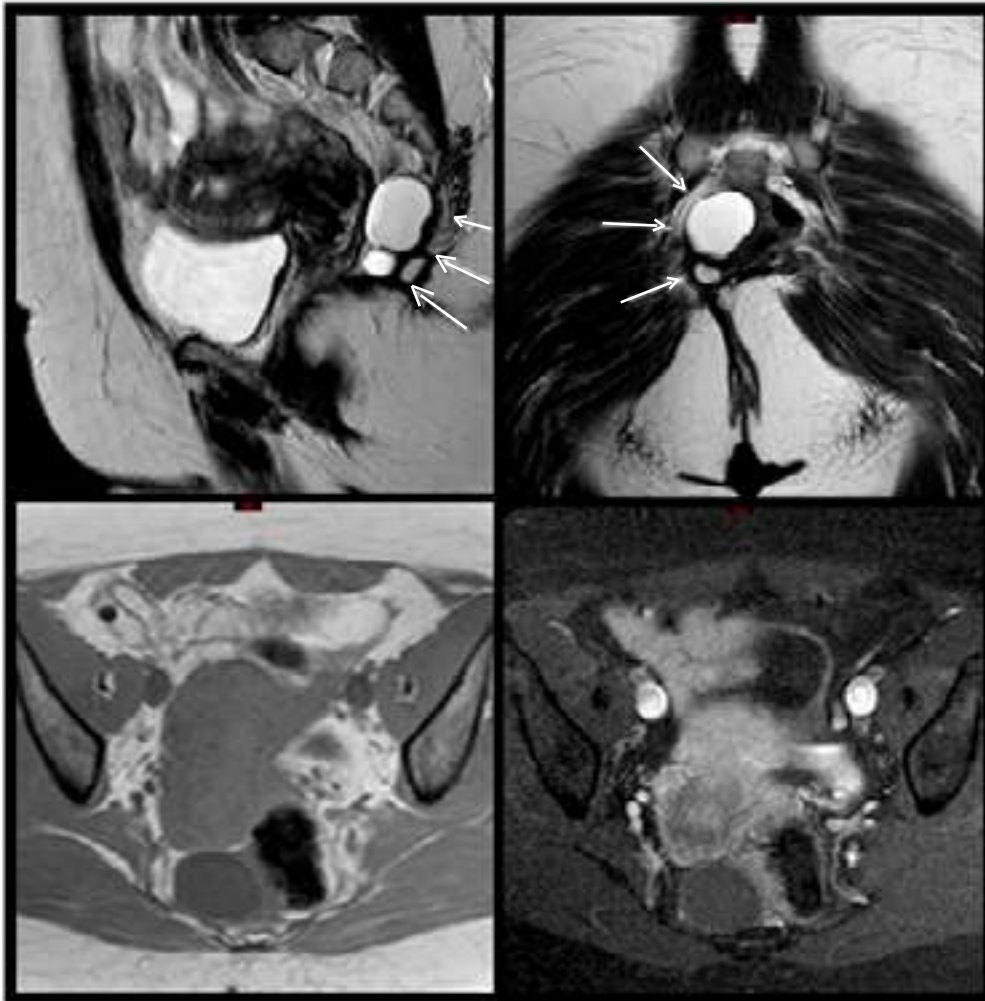


Figura 1 - Observam-se dois cistos (setas brancas) de paredes finas e regulares com acentuado hipersinal em T2, o menor com discreto hipersinal em T1, localizados na gordura mesorretal posterior e pré-sacral à direita, em íntimo contato com o reto, medindo 1,7 x 1,4 cm e 3,8 x 3,3 cm.

O estudo anatomopatológico teve como diagnóstico: cisto de inclusão epitelial roto com reação inflamatória crônica granulomatosa do tipo corpo estranho na derme.

DISCUSSÃO

Os tumores retrorretais têm um amplo espectro de diagnóstico diferencial, e são

divididos entre as respectivas categorias: congênitas ou embriológicas, ósseas, neurogênicas e miscelânea (Tabela 1). Dentre estas, destacam-se em prevalência, as lesões congênitas, que representam cerca de 50% dos casos, dois terços relacionados cistos embriológicos (epidermóide, dermóide, entérico, tailgut e cistos de duplicação)⁵.

Etiologia	Tumor
Congênita ou de desenvolvimento	Cisto de desenvolvimento (cisto epidermóide, cisto dermoide, hamartoma cístico (Tailgut cyst) Taratoma Cordoma Teratocarcinoma Cisto de duplicação entérico
Neurogênica	Neurofibroma Neurofibrossarcoma Neurilenoma Ependimoma Neuroblastoma Meningocele sacralanterior
Óssea	Osteoma Osteocondroma Sarcoma osteogênico Cisto ósseo simples Tumor de células gigantes Sarcoma de Ewing Condromiosarcoma
Miscelâneas	Carcinoma metastático Lipoma Liposarcoma Fibroma Fibrosarcoma

Tabela 1- Classificação dos tumores retrorretais.

O quadro clínico apresentado é variável, podendo ser assintomático em lesões de pequenas dimensões, e podem ter como sintomas mais frequentes: dor/desconforto perianal, tenesmo, constipação, sangramento, fezes finas, incontinência fecal, entre outros. Ocasionalmente estes pacientes podem ter seu diagnóstico confundido com abscessos anorretais, fístulas complicadas e cistos pilonidais⁶⁻⁷.

Devido ao quadro clínico inespecífico, e a baixa incidência, os métodos de imagem apresentam papel fundamental no diagnóstico. A tomografia computadorizada revela uma lesão de paredes finas e regulares, com densidade interna de líquido. Associa-se deslocamento anterior do reto e ausência de calcificações. O exame de ressonância magnética, geralmente demonstra uma baixa intensidade de sinal ponderadas em T1 associada a um alto sinal ponderada em T2, a depender do conteúdo interno que preenche a lesão⁸.

O diagnóstico confirmatório dos cistos epidermóides é realizado a partir do estudo histopatológico, que demonstra uma lesão epitelial, geralmente unilocular, bem delimitada, de paredes finas preenchida por conteúdo líquido, revestida por epitélio escamoso estriado. Os cistos dermóides, um dos principais diagnósticos diferenciais, podem ser diferenciados a partir da análise macro e microscópica, devido serem preenchidos por material denso gorduroso com presença de folículos capilares, glândulas sudoríparas e dentes. Já os cistos entéricos são parcial ou completamente revestidos com mucosa intestinal^{2,5,9}.

O tratamento consiste em ressecção cirúrgica completa do cisto epidermóide, sendo indicado quando os sinais e sintomas sugerem compressão de estruturas adjacentes ou transformação maligna, ou ainda para prevenir complicações como infecções secundárias ou formação de fístulas¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. Uhlig BE, Johnson RL. Presacral tumors and cysts in adults. *Dis Colon Rectum*. 1975;18(7):581-96.
2. Hain KS, Pickhardt PJ, Lubner MG, Menias CO, Bhalla S. Presacral masses: multimodality imaging of a multidisciplinary space. *Radiographics*. 2013;33(4):1145-67.
3. Midorikawa Y, Kubota K, Koyama H, Watanabe S, Kawai K, Kajiura N. Presacral epidermal cyst: a report of an adult case. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(11):1399-402.
4. Kodama M, Hirota K, Oshima M, Funato T. Laparoscopic resection of an epidermal inclusion cyst at the vaginal cuff. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(3):393-396.
5. Lim KE, Hsu WC, Wang CR. Tailgut cyst with malignancy: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170:1488-90.
6. Baek SW, Kang HJ, Yoon JY, Whang DY, Park DH, Yoon SG, et al. Clinical Study and Review of Articles (Korean) about Retrorectal Developmental Cysts in Adults. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011;27(6):303-14.
7. Alver O, Paksoy M, Baca B, Erenler I, Kayabasi B, Ayan F, Dervisoglu S. Retrorectal Epidermal cyst: report of four cases and review of the literature. *Cerrahpasa J Med* 2009;40: 97-102.
8. Riojas CM, Hahn CD, Johnson EK. Presacral epidermoid cyst in a male: a case report and literature review. *J Surg Educ*. 2010;67(4):227-32.
9. Levine E, Batnitzky S. Computed tomography of sacral and perisacral lesions. *Crit Rev Diagn Imaging*. 1984;21(4):307-74
10. Mullaney TG, Lightner AL, Johnston M, Kelley SR, Larson DW, Dozois EJ. A systematic review of minimally invasive surgery for retrorectal tumors. *Tech Coloproctol*. 2018;22(4):255-63.

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 estatísticos 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/>.

ERRATA

Por falha técnica, a edição 29 da Revista Científica do Iamspe não identificou inicialmente a doutora Maria Lúcia de Martin Iglesias como autora do artigo “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 do colo de útero”. Constatado, o erro foi imediatamente corrigido. Nossas sinceras desculpas à doutora Eglesias.