

# REVISTA MÉDICA DO PARANÁ

Janeiro/Junho 2021 - Vol. 79 - Nº 1

## ARTIGO ORIGINAL

LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE CÂNCER DE PULMÃO EM CURITIBA/PR.

CONHECIMENTO DAS MULHERES SOBRE A TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E PREVALÊNCIA DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DERMATITE ATÓPICA EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL.

MARCAÇÃO IMUNOISTOQUÍMICA DE CDX2 E KI67 NO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO.

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E METABÓLICA APÓS BYPASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX HÁ MAIS DE DOIS ANOS.

HIPERURICEMIA EM PSORIASE E ARTRITE PSORIÁTICA.

AVALIAÇÃO DA ADEQUABILIDADE DOS ENCAMINHAMENTOS DA ATENÇÃO BÁSICA PARA O SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DE UM HOSPITAL ESCOLA EM CURITIBA.

ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES ENDOMETRIAIS NAS HISTEROSCOPIAS DE PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA COM BLOQUEADORES HORMONais.

DESCRIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE MARGENS LIVRES EM CAF COM ALÇA DIATÉRMICA TRIANGULAR MODIFICADA.

## RELATO DE CASO

LINFOMA PRIMÁRIO DO PÊNIS: RELATO DE CASO.

DERRAME PLEURAL COMO COMPLICAÇÃO DE TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR EM PACIENTE PEDIÁTRICO: UM RELATO DE CASO.

DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EM GESTANTE DE 31 SEMANAS E TRASMISSÃO DE ANTICORPOS PARA NEONATO.

INFECÇÃO POR HSV-1, DO CORTICOIDE AO TRANSPLANTE: RELATO DE CASO.

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DE SEPSE FÚNGICA - RELATO DE CASO.

CISTO PERINEURAL CERVICAL SINTOMÁTICO – UM ACHADO INCOMUM.

RELATO DE CASO NA PEDIATRIA: MENINGITE EOSINOFÍLICA.

TRATAMENTO COLONOSCÓPICO DE ÍLEO BILIAR: RELATO DE UM CASO.

OSTEOPOROQUILOSE – COMPARAÇÃO ENTRE A RADIOGRAFIA E A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.

FÍSTULA DE ARTÉRIA CORONÁRIA DIREITA: RELATO DE CASO.

HERNIAÇÃO URETERAL – DIAGNÓSTICO PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA.

EDEMA PULMONAR NEUROGÊNICO - REVISÃO DA LITERATURA E RELATO DE CASO.

TIOSULFATO DE SÓDIO 10% INTRALESIONAL PARA TRATAMENTO DA CALCINOSE EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA E DERMATOMIOSITE: SÉRIE DE CASOS.

## ARTIGO DE REVISÃO

CORONAVÍRUS - MINI REVISÃO.

CÂNCER E ANGIOGÊNESE: PAPEL DO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) E TERAPIAS ALVO.

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS.

ÓRGÃO OFICIAL DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ - AMP  
FILIADA À ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

# Sou Médico Referenciado.

Somente os médicos da Associação Médica do Paraná são referenciados para fazer parte do Sistema Nacional de Atendimento Médico – SINAM. Um sistema que já conta com mais de 600 mil usuários em todo o Paraná e que a cada dia incorpora mais e mais adeptos, numa demonstração clara de credibilidade e confiança que a instituição goza junto ao mercado.



Se você ainda não é, não perca mais tempo. Filie-se ainda hoje à AMP e descubra, além dessa, uma série de outras vantagens. Seja você também um médico

referenciado e descubra todas as vantagens de trabalhar para um sistema onde não existem intermediários entre você e o seu paciente.



---

Médico  
Profissional  
de valor

---

[www.amp.org.br](http://www.amp.org.br)

Rua Cândido Xavier, 575 - Curitiba - PR • Fone: (41) 3024-1415

# REVISTA MÉDICA DO PARANÁ

Órgão Oficial da Associação Médica do Paraná  
Fundada em 1932, pelo Prof. Milton Macedo Munhoz

## Editor Principal

Nerlan Tadeu G. de Carvalho

## Conselho Editorial

José Fernando Macedo  
Rodrigo de A. Coelho Macedo  
Gilberto Pascolat  
Carlos Roberto Naufel Junior

## Normalização Bibliográfica

Ana Maria Marques

## Revisor

Gilberto Pascolat

## Diagramação e arte final

Stav. Design

## Impressão

GRÁFICA CAPITAL

Indexada na Base de Dados LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde  
ISSN - 0100-073X

# ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ

DIRETORIA - TRIÊNO 2020/2023

## Presidente

Nerlan Tadeu G. de Carvalho

## Vice-Presidente Curitiba

José Fernando Macedo

## Vice-Presidente - Norte

Antonio Caetano de Paula

## Vice-Presidente - Noroeste

Kazumichi Koga

## Vice-Presidente - Centro

Plínio Leonel Jakimiu

## Vice-Presidente - Sudoeste

Fábio Scarpa e Silva

## Vice-Presidente - Sul

Gilmar Alves do Nascimento

## Secretário Geral

Regina Celi P. Sergio Piazzetta

## 1º Secretário

Luiz Antonio M. da Cunha

## 1º Tesoureiro

Gilberto Pascolat

## 2º Tesoureiro

Carlos Roberto Naufel Junior

## Diretor de Patrimônio

Luiz Renato Carazzai

## Diretor de Comunicação Social

Marta Kazue Kizima

## Vice-Diretor Comunicação Social

Ipojucan Calixto Fraiz

## Diretor Científico e Cultural

Jurandir Marcondes Ribas Filho

## Diretor Social

Claudia Regina L. L. Bochnia

## Vice-Diretor Social

Cristiane Liz B. Balarotte

## Diretor de Museu

Ehrenfried Othmar Wittig

## Diretor Ação Social

Maria da Graça Ronchi

## Conselho Fiscal

Renato Araujo Bonardi

Keti Stylianos Patsis

Guilberto Minguetti

Gilmar Mereb C. Calixto

Ubirajara Bley

Rodrigo Almeida Coelho Macedo

Valdemir Quintanerio

João Carlos Losovei

Ricardo Rosa

Edmilson Mario Fabre

## Delegados junto a AMB

Jurandir Marcondes Ribas Filho

Ruddy Cezar Facci

Jairo Sponhoz Araujo

Carlos Roberto Naufel Junior

José Jacyr Leal Junior

Keti Stylianos Patsis

José Fernando Macedo

Claudio Tomuo Hayashi

## Delegados junto a AMP

Mario Makoto Ono

Angelo Adir Gadens

Claudio José Trezub

Cristiane Liz B. Balarotte

Marcos Artigas Grillo

Emir de Sá Riechi

Avelino Ricardo Hass

Jair Benke

Luiz Renato de Araujo Costa

Felipe Ribas Baracho

Renato Tambara Filho

Helcio Noel Porrua

Araré G. Cordeiro Junior

Francisco Xavier da Silva

# NORMAS PARA APRESENTAÇÃO

A Revista Médica do Paraná aceita somente trabalhos que se enquadrem nas normas estabelecidas pelo Conselho Editorial. Serão aceitos artigos originais de pesquisa médica ou de investigação clínica desde que representem estatísticas próprias ou se refiram a novos métodos propedêuticos ou de técnica cirúrgica. Os trabalhos deverão ser encaminhados ao Conselho Editorial, com carta em anexo assegurando que são inéditos, isto é, não tenham sido anteriormente publicados em outro periódico, bem como autorizando sua publicação na Revista Médica do Paraná.

Toda matéria relacionada a investigação humana e a pesquisa animal deverá ter aprovação prévia da Comissão de Ética da Instituição onde o trabalho foi realizado, de acordo com as recomendações das Declarações de Helsinque (1964, 1975, 1981 e 1989), as Normas Internacionais de Proteção aos Animais e a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

## APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Todo artigo encaminhado a publicação na Revista Médica do Paraná deverá constar de

1. Título em português e inglês;
2. Nome completo do(s) autor(es);
3. Nome da instituição onde foi realizado o trabalho;
4. Nome, endereço, fone e endereço eletrônico do autor responsável;
5. Agradecimentos (quando pertinentes);
6. Resumo com até 150 palavras, escrito em parágrafo único, ressaltando objetivos, material e métodos, resultados e conclusões;
7. Abstract - tradução do resumo para a língua inglesa;
8. Descritores e Key words (no máximo 6), que, se possível, devem ser consultados no site: <http://decs.bvs.br/>
9. Introdução, literatura, material, método, resultados, discussão e conclusão;
10. Referências: Deverão ser apresentadas de acordo com o estilo de Vancouver, cujo texto completo pode ser consultado em: [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Deverão ser relacionadas em ordem alfabética do sobrenome do autor e numeradas. O título dos periódicos deverá ser referido de forma abreviada de acordo com List Journals Indexed in Index Medicus ou no site: [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)
11. Citações: Deverão vir acompanhadas do respectivo número correspondente na lista de referências bibliográficas.
12. Ilustrações, quadros e tabelas: As ilustrações receberão nome de figura e deverão ter legendas numeradas em algarismos arábicos, serem em preto e branco e de boa qualidade. O número de ilustrações não deverá ultrapassar ao espaço correspondente a 1/4 do tamanho do artigo. Os desenhos deverão ser apresentados em imagens digitalizadas, armazenadas em CDs, DVDs e Pen Drives. Os quadros e tabelas serão referenciados em algarismos arábicos. O redator, de comum acordo com os autores, poderá reduzir o número e o tamanho das ilustrações e quadros apresentados.
13. Símbolos e abreviaturas: Deverão ser seguidos dos respectivos nomes, por extenso, quando empregados pela primeira vez no texto.
14. Os textos originais deverão vir gravados em Cds, DVDs e Pen Drive no Editor de Texto Word ou pelo e-mail [secretaria@ucamp.org.br](mailto:secretaria@ucamp.org.br)

## ORIENTAÇÕES PARA AS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (ESTILO VANCOUVER)

**Regras para autoria:** De 1 a 6 autores referenciam-se todos, separados por vírgula. Mais de 6, referenciam-se os 6 primeiros, seguidos da expressão latina “*et al*”.

**Responsabilidade intelectual:** (editores, organizadores, compiladores, etc.) Acrescente a denominação após o nome: Ex. Castelo Branco SE, editor

Marques Neto H, Oliveira Filho M, Chaves Junior SF, organizadores

### Nomes espanhóis:

Fazer entrada pelo primeiro sobrenome. Ex. Garcia Fuentes, M

### Autores Corporativos:

Organizacion Panamericana de la Salud. Universidade Federal do Paraná. Departamento de Pediatria. Ministério da Saúde (BR). Centro de Documentação.

### Entrada pelo título:

Vertebral fractures: how large is the silent epidemic?

### Livro:

Feria A. Fagundes SMS, organizadores. O fazer em saúde coletiva: inovações na organização da atenção à saúde coletiva. Porto Alegre: Dacasa; 2002.

**Capítulo de livro:** (quando o autor do capítulo não é o mesmo do livro): Maniglia 1.1. Anatomia e fisiologia da cavidade bucal e faringe. In: Coelho JCU. Aparelho digestivo: clínica e cirurgia. Rio de Janeiro: Medsi; 1990. p.77-9. Capítulo de livro: (quando o autor do capítulo é o mesmo do livro): Veronesi R. Doenças infecciosas 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1982. Eritema infeccioso: p.32-4.

### Artigos de periódicos:

Abrams FR. Patient advocate or secret agent? JAMA 1986;256: 1784-5.

Marcus Fl. Drug interaction with amiodarone. Am Heart J 1983;106(4) PT 21:924-30.

Mirra SS. Gearing M. Nash. F. Neuropathology assessment of Alzheimer's disease. Neurology 1997;49 Suppl 3:S14-S6. Wise MS. Childhood narcolepsy. Neurology 1998;50(2 Suppl 1):S37-S42.

### Tese, Dissertação, Monografia:

Busato CR. Prevalência de portadores de staphylococcus aureus multirresistentes em contatos domiciliares de profissionais de saúde, [dissertação] Curitiba(PR): Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná; 1997.

### Congressos:

Marcondes E. Visão geral da adolescência. Anais do 21º Congresso Brasileiro de Pediatria; 1979 out 6-12: Brasília. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 1979. p.267-75.

## ENDEREÇO

Associação Médica do Paraná  
Redação da Revista Médica do Paraná  
Rua Cândido Xavier. 575  
80.240-280 - Curitiba / Paraná  
Fone: (41) 3024-1415  
Fax: (41) 3242-4593  
E-mail: [secretaria@ucamp.org.br](mailto:secretaria@ucamp.org.br)

# REVISTA MÉDICA DO PARANÁ

## SUMÁRIO / CONTENTS

Nº	ARTIGO ORIGINAL	
1581	<b>LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE CÂNCER DE PULMÃO EM CURITIBA/PR.</b> EPIDEMIOLOGICAL SURVEY OF LUNG CANCER CASES IN CURITIBA/PR. Bruno Damasceno da Silva, Francielly Sirosse, Ingrid Tiemi Silva, Isadora Bulati, Jamal Abdu Elnasser Awada, Karin Mueller Storzer .....	9
1582	<b>CONHECIMENTO DAS MULHERES SOBRE A TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL.</b> WOMEN'S KNOWLEDGE ABOUT HORMONE REPLACEMENT THERAPY. Rúbia Dara Belizário, Patricia Luca Trintin, Evelyn Labes, Karen Aoke, Tiago Ricci Cachuba, Kátia Sheylla Malta Purim .....	14
1583	<b>AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E PREVALÊNCIA DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DERMATITE ATÓPICA EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCÍARIO DO SUL DO BRASIL.</b> EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE AND PREVALENCE OF DIAGNOSTIC CRITERIA FOR AOPIC DERMATITIS IN PATIENTS ATTENDED IN A TERTIARY HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL. Valmir Vicente Filho, Ana Carolina Staats, Maira Mitsue Mukai .....	19
1584	<b>MARCAÇÃO IMUNOISTOQUÍMICA DE CDX2 E KI67 NO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO.</b> CDX2 AND KI67 IMMUNOHISTOCHEMISTRY MARKING IN GASTRIC ADENOCARCINOMA. Luiza do Prado Escuiciatto, Ana Cristina Lira Sobral .....	26
1585	<b>AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E METABÓLICA APÓS BYPASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX HÁ MAIS DE DOIS ANOS.</b> NUTRITIONAL AND METABOLIC EVALUATION AFTER TWO YEARS ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS. Marcelo Dahle, Allan Zarpelon, Juan Filgueiras, Andre Vitor Souza, Ana Laura Schumacher, Rodrigo Strobel, Carolina Gonçalves, Luiz Henrique Furlan .....	31
1586	<b>HIPERURICEMIA EM PSORIASE E ARTRITE PSORIÁTICA.</b> HYPERURICEMIA IN PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS. Ana Paula Vasconcelos de Castilho, Barbara Maiara Wagner, Ana Paula Beckhauser, Thelma L. Skare .....	36
1587	<b>AVALIAÇÃO DA ADEQUABILIDADE DOS ENCAMINHAMENTOS DA ATENÇÃO BÁSICA PARA O SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DE UM HOSPITAL ESCOLA EM CURITIBA.</b> SUITABILITY OF BASIC ATTENTION FORWARDING TO THE ENDOCRINOLOGY SERVICE OF A SCHOOL HOSPITAL IN CURITIBA. Natalie Parrilha Logullo, Gabriela Miri Ortiz, Renan Yassim, Mariana Stall Sikora, Marcos Vinicius Delmonego, Eliane Mara Cesário Pereira Maluf .....	40
1588	<b>ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES ENDOMETRIAIS NAS HISTEROSCOPIAS DE PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA COM BLOQUEADORES HORMONais.</b> ANALYSIS OF ENDOMETRIAL CHANGES IN THE HISTEROSCOPIES OF PATIENTS TREATING BREAST CANCER WITH HORMONAL BLOCKERS. Luísa Dziecinny Ferreira, Priscila Moro Keinert, Ana Cristina Lira Sobral .....	46
1589	<b>DESCRIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE MARGENS LIVRES EM CAF COM ALÇA DIATÉRMICA TRIANGULAR MODIFICADA.</b> DESCRIPTION OF THE FREQUENCY OF RESECTION MARGINS IN LEEP WHITH MODIFIED TRIANGULAR DIATHERMY LOOP. Igor Augusto de Souza Chiminacio, Rudieri Paulo Barella, Samanta Izabela Saggini .....	52
<b>RELATO DE CASO</b>		
1590	<b>LINFOMA PRIMÁRIO DO PÊNIS: RELATO DE CASO.</b> PRIMARY PENILE LYMPHOMA: CASE REPORT. Giovana Paludo Bertinato, Luiz Augusto Fabrício de Melo Garbers, Paulo André Bispo Machado-Júnior, Alice Correa Lunedo, Deborah Caroline Daer, Angelo Palma Contar .....	55
1591	<b>DERRAME PLEURAL COMO COMPLICAÇÃO DE TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR EM PACIENTE PEDIÁTRICO: UM RELATO DE CASO.</b> PLEURAL EFFUSION AS A COMPLICATION OF EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN A PEDIATRIC PATIENT: A CASE REPORT. Gilberto Pascolat, Maria Júlia Branco Rodrigues, Luiza do Prado Escuiciatto, Taijih Tedeski Costa Petters Sardagna .....	59
1592	<b>DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EM GESTANTE DE 31 SEMANAS E TRASMISSÃO DE ANTICORPOS PARA NEONATO.</b> COVID-19 DIAGNOSIS IN 31 WEEKS PREGNANT WOMAN AND ANTIBODIES TRANSMISSION TO NEWBORN. Isadora Schwaab Guerini, Marcelo Gressler Righi, Rayana Turra Damo, Rebeca Maria Sabino .....	63
1593	<b>INFECÇÃO POR HSV-1, DO CORTICOIDE AO TRANSPLANTE: RELATO DE CASO.</b> HSV-1 INFECTION, FROM CORTICOID TO TRANSPLANT: CASE REPORT. Alessandra Poline de Oliveira, Bernardo Reichert, Hamilton Moreira, Lucas Shiokawa, Rodrigo Caporrino Moreira, Thiago Ceschin Maestri .....	66

<b>1594</b>	<b>MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DE SEPSE FÚNGICA - RELATO DE CASO.</b> CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF FUNGAL SEPSIS – CASE REPORT. Maria Carolina Araújo dos Santos Giffhorn, Hélcio Giffhorn, Lígia Antunes Barbosa .....	<b>72</b>
<b>1595</b>	<b>CISTO PERINEURAL CERVICAL SINTOMÁTICO – UM ACHADO INCOMUM.</b> CERVICAL SYMPTOMATIC PERINEURAL CYST – AN UNUSUAL FINDING. André de Queiroz Pereira da Silva, Márcio Luís Duarte, Ralff Mallmann, José Luiz Masson de Almeida Prado, Marcelo de Queiroz Pereira da Silva .....	<b>75</b>
<b>1596</b>	<b>RELATO DE CASO NA PEDIATRIA: MENINGITE EOSINOFÍLICA.</b> EOSINOPHILIC MENINGITIS: A PEDIATRIC CASE REPORT. Kerilyn Brenda Mewes, Carolina Oliveira de Paulo, Macleise Andres Lemes, Katerin Demozzi, Fernanda Areco Costa Ferreira Torres, Gilberto Pascolat .....	<b>78</b>
<b>1597</b>	<b>TRATAMENTO COLONOSCÓPICO DE ÍLEO BILIAR: RELATO DE UM CASO.</b> COLONOSCOPIC TREATMENT OF GALLSTONE ILEUS: A CASE REPORT. Caroline Cunico, Julianna Storace de Carvalho Arouca, Luiz Paulo Gorski, Larissa Machado e Silva Gomide, Bruna Streppel Fossati, Letícia Rosevics, Bruno Verschoor, Julio Japiassu Marinho de Macedo, Benur Polonio .....	<b>82</b>
<b>1598</b>	<b>OSTEOPÓQUILOSE – COMPARAÇÃO ENTRE A RADIOGRAFIA E A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.</b> OSTEOPQIULOSIS - COMPARISON BETWEEN RADIOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE. Bruno Fernandes Barros Brehme de Abreu, Alex Guimarães Higa, Sergio Tamashiro, Márcio Luís Duarte .....	<b>85</b>
<b>1599</b>	<b>FÍSTULA DE ARTÉRIA CORANÁRIA DIREITA: RELATO DE CASO.</b> RIGHT CORANARY ARTERY FISTULA: CASE REPORT. Ricardo Rabello Ferreira, Sandro Luiz Chuquer, Heloisa Porath .....	<b>88</b>
<b>1600</b>	<b>HERNIAÇÃO URETERAL – DIAGNÓSTICO PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA.</b> URETERAL HERNIATION - DIAGNOSIS BY COMPUTED TOMOGRAPHY. Mayara Oliveira da Silva, Márcio Luís Duarte, André de Queiroz Pereira da Silva .....	<b>91</b>
<b>1601</b>	<b>EDEMA PULMONAR NEUROGÊNICO - REVISÃO DA LITERATURA E RELATO DE CASO.</b> PULMONARY NEUROGENIC EDEMA - REVISION OF LITERATURE AND CASE REPORT. Hélcio Giffhorn, Maria Carolina Araújo dos Santos Giffhorn .....	<b>94</b>
<b>1602</b>	<b>THIOSULFATO DE SÓDIO 10% INTRALESIONAL PARA TRATAMENTO DA CALCINOSE EM PACIENTES COM ESCLESE SISTÊMICA E DERMATOMIOSITE: SÉRIE DE CASOS.</b> 10% INTRALESIONAL SODIUM THIOSULPHATE FOR CALCINOSIS TREATMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AND DERMATOMYOSITIS: CASE SERIES. Alessandro Ferroni Tonial, Betânia Longo, Thelma Larocca Skare, Pedro Ming de Azevedo, Patrícia Martin .....	<b>97</b>
<b>ARTIGO DE REVISÃO</b>		
<b>1603</b>	<b>CORONAVÍRUS - MINI REVISÃO.</b> CORONAVIRUS - MINI REVIEW. Hélcio Giffhorn, Maria Carolina Araújo dos Santos Giffhorn .....	<b>102</b>
<b>1604</b>	<b>CÂNCER E ANGIOGÊNESE: PAPEL DO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) E TERAPIAS ALVO.</b> CANCER AND ANGIOGENESIS: THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) AND TARGET THERAPY. Samya Hamad Mehanna, Laura Block Gurtat, Luana Strapasson Sprada, Maria Paula Miranda Mattei .....	<b>106</b>
<b>1605</b>	<b>IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS.</b> CIMMUNOTHERAPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER. Carolina Dusi Mendes, Giovana Luiza Corrêa, Samya Hamad Mehanna, Larissa Uhlmann Wendling .....	<b>112</b>

# **E DITORIAL**

A produção científica vem, desde os primórdios da humanidade, sendo fundamental para o desenvolvimento da sociedade e, na área da saúde, é fonte inesgotável de atualização.

Chegamos ao primeiro número do Volume 79 da Revista Médica do Paraná, uma publicação que nasceu junto com a Associação Médica do Paraná, na década de 30, e cuja continuidade cumpre o propósito da entidade, de centro propagador da ciência médica.

Na última edição, em dezembro de 2020, destacamos os muitos desafios enfrentados por nossa classe e demais profissionais de saúde na batalha diária contra a Covid-19. Hoje, temos a vacina, que já vem mostrando resultados, como a redução do número de óbitos entre os idosos, mas muito ainda há para ser descoberto sobre a doença e como age o Sars-Cov-2. Entre os trabalhos que trazemos, mais uma importante contribuição a respeito do tema.

No total deste número, são 26 artigos, cujo conteúdo, multidisciplinar, abrange diversas especialidades, clínicas e cirúrgicas. Reiteramos que todos são indexados na base de dados Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), que hoje já atingiu a marca de 983 mil registros e 537 mil textos completos, oriundos de 26 países, conferindo, portanto, grande visibilidade.

Para aqueles que vêm contribuindo, nosso agradecimento. Aos demais colegas, fica o convite para que participem.

**Dr. José Fernando Macedo**  
**Presidente da Universidade Corporativa da Associação Médica do Paraná**



## LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE CÂNCER DE PULMÃO EM CURITIBA/PR.

### EPIDEMIOLOGICAL SURVEY OF LUNG CANCER CASES IN CURITIBA/PR.

Bruno Damasceno **DA SILVA**<sup>1</sup>, Francielly **SIROSSE**<sup>1</sup>, Ingrid Tiemi **SILVA**<sup>1</sup>, Isadora **BULATI**<sup>1</sup>,  
Jamal Abdu Elnasser **AWADA**<sup>1</sup>, Karin Mueller **STORRER**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1581

Da Silva BD, Sirosse F, Silva IT, Bulati I, Awada JAE, Storrer KM. Levantamento Epidemiológico dos Casos de Câncer de Pulmão em Curitiba/PR. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):9-13.

**RESUMO** - Este artigo buscou analisar o perfil epidemiológico de casos de câncer de pulmão no município de Curitiba/PR no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Pesquisa epidemiológica, transversal e retrospectiva. O material para análise foi coletado nos laboratórios de análise patológica e citologia da cidade, os quais são responsáveis pela análise da maioria dos hospitais de Curitiba e região metropolitana. Os dados coletados foram computados em planilha Excel e avaliados de forma descritiva e analítica. Foram avaliados 749 casos de pacientes com neoplasia pulmonar. Encontrou-se um predomínio no sexo feminino (51,5%); idade média de 63,2 (+ 15,7) anos; subtipo histológico mais comum o adenocarcinoma (41%) seguido de escamoso (15,6%). A localização mais frequente foi dos lobos superiores, somando 82 acometimentos à esquerda e 114 à direita. Os dados encontram-se em consonância com a literatura mundial.

**DESCRITORES** - Neoplasia pulmonar, Epidemiologia, Brasil.

### INTRODUÇÃO

O câncer é o maior problema de saúde pública no mundo e a segunda causa de morte nos Estados Unidos<sup>(1)</sup>, sendo o de pulmão um tipo agressivo dessa doença<sup>(2)</sup>. Dados de 2018 da World Health Organization mostraram que o câncer de pulmão é a doença maligna mais comum no mundo e, comparando todos os tipos de câncer, representa 11,6% dos novos casos de câncer no mundo<sup>(3)</sup>.

Além disso, a maior parte dos casos acomete indivíduos entre a 5<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> décadas de vida e, embora tenha sido inicialmente uma doença predominante entre homens em países industrializados, o câncer de pulmão tornou-se uma doença cada vez mais comum entre as mulheres<sup>(4)</sup>. Apesar de não ser, em alguns países, o mais prevalente, o câncer pulmonar é o que traz as maiores taxas de mortalidade<sup>(5,6)</sup>, superando não apenas a do câncer de mama nas mulheres<sup>(5,7,8)</sup> mas, também, os óbitos pelos cânceres de colôn, próstata e mama juntos nos Estados Unidos<sup>(9)</sup>. O número de óbitos pelo câncer de pulmão esperados para o ano de 2003 no Brasil foi de 11.315 para homens e 4.915 para mulheres<sup>(4)</sup>.

Condição rara no passado, sua prevalência começou a crescer progressivamente a partir de 1920 e transformou-se em uma verdadeira pandemia no século XXI<sup>(10)</sup>. O aumento da ocorrência de câncer de pulmão deve-se ao crescimento e envelhecimento populacional, bem como ao aumento de fatores de risco estabelecidos, como tabagismo, sobre peso, sedentarismo e mudanças reprodutivas, associados à urbanização e ao desenvolvimento econômico<sup>(8)</sup>. Apesar de ter uma representatividade alta em relação à incidência mundial, os dados brasileiros revelam que essa condição, quando primária, em homens, é menor do que o câncer de próstata e, em mulheres, menor do que o câncer de mama. Todavia, a taxa de óbitos pela neoplasia de traqueia, brônquios e pulmões, em homens, é a mais alta entre essas doenças: 14,4% para o câncer de pulmão, contra 13,5% para a neoplasia de próstata. Nas mulheres, entretanto, há uma divergência: 16,2% dos óbitos são relacionados à mama, enquanto 11,5% às neoplasias de traqueia, brônquios e pulmões, representando o segundo lugar de mortes por câncer no Brasil<sup>(11)</sup>.

A taxa de sobrevida em 5 anos não passa de

Trabalho realizado na Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

1 - Acadêmico (a) do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

2 - Profa. Dra. do Curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) e da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

15%, o que traz uma discussão interessante de que há um problema na falta de efetividade de tratamento para esse câncer ou que ainda há um diagnóstico tardio desse tipo de câncer. Apesar disso, o tratamento para cânceres de pulmão estágio I e II tem uma taxa de sobrevida em 5 anos de 70%<sup>(12,13)</sup>.

Os quatro tipos histológicos mais comuns de câncer de pulmão nos Estados Unidos, responsáveis por mais de 90% dos casos, são: carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, carcinomas de células gigantes e carcinoma de pequenas células<sup>(14,15)</sup>. Esta classificação é necessária para o adequado estadiamento, tratamento e prognóstico da doença<sup>(8)</sup>.

O cigarro é responsável por cerca de 85% dos casos de neoplasia de pulmão, sendo que o risco está diretamente ligado à duração do hábito de fumar, número e característica dos cigarros<sup>(15)</sup>. O tabagismo aumenta em 10 a 30 vezes o risco de desenvolver câncer de pulmão<sup>(4)</sup>. Entretanto, o tabaco não é o único fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia. Há, ainda, a poluição atmosférica, exposição ocupacional (randônio, asbestos, sílica, cromo, níquel, arsênico, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), fatores relacionados com o hospedeiro e condições genéticas<sup>(4,10,15,16)</sup>.

Um screening adequado nos pacientes de risco objetiva detectar a doença antes do início dos sintomas, em um estágio em que o controle e a cura ainda sejam possíveis, reduzindo, assim, a mortalidade através do tratamento precoce<sup>(7,17)</sup>. Nos Estados Unidos, a recomendação é que todos os pacientes entre 55 a 80 anos de idade com carga tabágica de 30 maços/ano, os quais ainda fumem ou que tenham cessado o tabagismo dentro de 15 anos sejam investigados para câncer de pulmão através de tomografia computadorizada de baixa dose<sup>(18,19)</sup>. Além do rastreio através de exames de imagem, diferentes marcadores tumorais também predizem o tratamento e prognóstico dos pacientes. Verificou-se que mutações pontuais em *K-ras*, além do estadiamento da doença, tamanho do tumor e grau de diferenciação, são fatores importantes para determinar o tempo livre da doença e a sobrevida do paciente<sup>(6)</sup>. Outros marcadores como o EGF-R e o ALK receptor tirosina kinase são alvos de pesquisa para o diagnóstico e tratamento para determinados tipos histológicos de câncer pulmonar<sup>(6,9,20)</sup>.

O objetivo deste estudo foi conhecer a prevalência de casos de câncer de pulmão no município de Curitiba/PR no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2017, uma vez que a falta de estudos relevantes e atualizados acerca do tema acarreta atraso do diagnóstico e tratamento da doença, fato que torna ainda pior o prognóstico e a sobrevida dos pacientes.

## MÉTODOS

O presente estudo apresenta caráter epidemiológico e, portanto, transversal retrospectivo. Foram enviadas cartas às clínicas de anatomo-patologia de Curitiba/

PR solicitando a avaliação do laudo de todos os pacientes que tiveram o diagnóstico de câncer de pulmão, independentemente do subtipo histológico. O tempo de análise foi de janeiro de 2013 a dezembro de 2017.

Através de busca ativa online nas plataformas do Google, Guiamais e TeleLista foram encontrados 25 laboratórios de Análise Patológica e Citologia na cidade de Curitiba/PR.

Destes, 14 (56%) foram excluídos pelo fato de não realizarem o estudo anátomo-patológico de peças provenientes de biópsias de pulmão, mas somente de outros tecidos como, por exemplo, pele, mama e tireoide.

Assim, dos 25 laboratórios de Anatomia Patológica e Citologia encontrados, 11 (44%) preencheram os critérios de inclusão no estudo.

O material foi coletado em 4 dos 11 laboratórios encontrados no estudo (36%), sendo esses 4 laboratórios responsáveis pela análise de 10 hospitais de Curitiba e região metropolitana (Hospital Nossa Senhora das Graças, Hospital Santa Cruz, Hospital Pequeno Príncipe, Hospital das Nações, Hospital Universitário Caju-ru, Hospital Santa Casa de Misericórdia, Hospital Onix, Hospital Angelina Caron, Hospital Marcelino Champagnat, Hospital do Rocio).

Os dados coletados foram computados em uma planilha de Excel, onde foram descritos dados referentes aos pacientes, tais como idade, sexo, história de tabagismo (se presente na descrição) e subtipo histológico. Após esta coleta, os dados foram avaliados de forma descritiva e analítica.

Este estudo em questão foi submetido e aprovado pelo CEP da Pontifícia Universidade Católica do Paraná sob protocolo CAAE 80159312.3.0000.0020, número do parecer 2.412.223.

## RESULTADOS

Nos cinco anos correspondentes ao estudo, foram avaliados 749 casos de pacientes com neoplasia pulmonar em Curitiba-PR. Houve predomínio de indivíduos do sexo feminino com 51,5% (n=386) e a idade média encontrada foi de 63,2 anos ( $\pm$  15,7 anos). A distribuição dos subtipos histológicos está representada na tabela 1. O adenocarcinoma foi o tipo histológico mais encontrado com 41% dos casos; seguido de escamoso (15,6%); pequenas células (6,9%) e adenoescamoso (2,7%). As metástases foram responsáveis por 16,9% dos casos. Em 14,9% não foi especificado o subtipo histológico. O restante dos casos (2%) responde pelos demais subtipos histológicos. No que se refere ao grau de diferenciação, quando informado no laudo, a maioria dos casos eram pouco diferenciados (30,8%) e a minoria eram bem diferenciados, representando 6% dos casos, conforme a tabela 2.

TABELA 1: FREQUÊNCIA DOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE CÂNCER DE PULMÃO.

Subtipo Histológico	Frequência (n=749)
Adenocarcinoma	307 (41%)
Escamoso	117 (15,6%)
Pequenas Células	52 (6,9%)
Adenoescamoso	20 (2,7%)
Demais Subtipos Histológicos	15 (2%)
Não especificado	111 (14,9%)
Metastático	127 (16,9%)

TABELA 2: DIFERENCIADA HISTOPATOLÓGICA.

Diferenciação	Frequência N (%)
Bem diferenciados	45 (6%)
Moderadamente diferenciados	124 (16,6%)
Pouco diferenciados	231 (30,8%)
Não informado	349 (46,6%)

A média de novos casos diagnosticados por ano, no presente estudo, foi de 149,8. O ano de 2016 foi o que registrou mais casos em Curitiba: 170. Em contrapartida, o ano de 2017 somou o menor número de casos: 136.

Com relação à localização, foram contabilizadas as partes pulmonares afetadas independentemente do número de indivíduos, pois determinados pacientes tiveram múltiplos locais acometidos. Destas, foram contabilizadas 783 partes, as quais estão discriminadas na tabela 3. Percebe-se que os lobos superiores foram os mais comprometidos.

TABELA 3: FREQUÊNCIA DE LOCALIZAÇÃO DO CÂNCER DE PULMÃO DIVIDIDA EM PARTES.

Localização	Frequência (n=783)
Lobo Superior Esquerdo	82
Lobo Inferior Esquerdo	83
Não especificado no Lado Esquerdo	36
Lobo Superior Direito	114
Lobo Inferior Direito	85
Lobo Médio Direito	27
Não especificado no Lado Direito	32
Endobrônquico e Tansbrônquico	74
Pleura Parietal	50
Hilo Pulmonar	10
Localização Não Informada	190

## DISCUSSÃO

O câncer de pulmão continua sendo a neoplasia maligna mais incidente no mundo e com a maior mortalidade, sendo, no Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, a primeira causa de morte por câncer em homens e a segunda em mulheres<sup>(4)</sup>. O risco de desenvolvimento da neoplasia pulmonar aumenta significati-

vamente entre os 50 e 80 anos<sup>(4,12,13,16)</sup>, e corroborando com a literatura, a idade média neste estudo foi de 63,2 ( $\pm 15,7$ ) anos.

No Brasil, a taxa de mortalidade pelo câncer de pulmão aumentou em maior significância entre as mulheres, mas também segue aumentando entre os homens<sup>(10)</sup>. Esse dado entra em concordância ao fato de que, neste estudo, 51,5% dos casos encontrados foram em pacientes do sexo feminino.

Assim como em outras publicações de séries menores e maiores, o presente estudo evidenciou uma prevalência de neoplasias não pequenas células e o subtipo histológico mais encontrado foi o adenocarcinoma (41%), seguido pelo escamoso (15,6%). Esses estudos indicam que o escamoso era o mais encontrado, sendo ultrapassado pelo adenocarcinoma nas últimas décadas, principalmente entre os não fumantes<sup>(4)</sup>. Uma explicação para isso é a diminuição do consumo, modificação do comportamento dos fumantes, que adequaram seu padrão de consumo aos diferentes e novos tipos de cigarro e, também, na composição e características desses produtos que, ao longo dos anos, foram se modernizando e, assim, mudando a forma como as substâncias são absorvidas pelo corpo humano. Exemplificando o exposto acima, sabe-se que a indústria do cigarro, por volta de 1950, lançou a temática dos cigarros *light*, os quais possuem menor teor de alcatrão e nicotina. Com isso, o consumidor acaba fazendo inalações mais profundos e alterando a dose de carcinogêneos inalados. A partir disso, fica evidente que regiões mais periféricas da árvore respiratória – locais frequentes do adenocarcinoma – começaram a ser expostas mais frequentemente por N-nitrosaminas, por exemplo, e outros compostos do tabaco. Esses novos produtos correspondiam a menos de 10% na década de 50 e chegou a quase 90% do consumo em 1975<sup>(21,22)</sup>. No Brasil, o adenocarcinoma já é o tipo histológico de neoplasia pulmonar mais frequente, assim como em outros países<sup>(22,23)</sup>.

Em relação ao carcinoma de pequenas células, o qual é extremamente agressivo, de localização geralmente central e com alta taxa de metástase à distância no momento do diagnóstico, no presente estudo, foi responsável por 6,9% dos casos registrados. Vale ressaltar que esse tipo histológico de câncer de pulmão é o mais relacionado com o tabagismo, sendo raro encontrar casos em pacientes não fumantes<sup>(4,24)</sup>.

Acerca do grau de diferenciação histopatológica dos 749 casos, quando informado no laudo das biópsias, os classificados como pouco diferenciados estão no topo do presente estudo e representam 30,8% do montante. Esse dado é importante, pois, mais uma vez, reforça o potencial agressivo do câncer pulmonar<sup>(2,4)</sup>.

Existem poucas publicações que demonstram a localização mais afetada pelo câncer de pulmão; dessas, sabe-se que o a região superior dos pulmões é a mais afetada, independente do fator causal<sup>(25)</sup>. No presente

estudo, considerando locais especificados ou não nos laudos, 783 partes foram acometidas: o lado esquerdo foi responsável por 201 casos, com distribuição semelhante entre lobo inferior ( $n=83$ ), e lobo superior ( $n=82$ ). O lado direito foi afetado em 258 casos, com prevalência em lobo superior ( $n=114$ ), seguido de lobo inferior ( $n=85$ ) e lobo médio ( $n=27$ ). Outras regiões acometidas representam 134 casos. A localização não foi relatada em 190 casos, considerando todas as partes descritas anteriormente na tabela 3.

Apesar de a exposição ao tabaco, radiação ionizante, asbesto, história familiar positiva para neoplasia pulmonar serem fatores desencadeantes, extremamente relevantes, quando se fala em câncer de pulmão (4,10,15,16,26), uma limitação do nosso estudo se refere ao fato de que, nos laudos analisados, não existiam essas informações referentes à história prévia dos pacientes. Dessa forma, não foi possível fazer uma correlação direta entre os casos aqui descritos com o fator causal do aparecimento de neoplasia pulmonar nesses pacientes.

## CONCLUSÃO

Em síntese, apesar da impossibilidade de acesso às informações de todos os casos de neoplasia pulmonar na cidade de Curitiba/PR, os 749 casos coletados correspondem à maioria dos hospitais do município. Os dados mostraram consonância com a literatura mundial no que diz respeito ao aumento da prevalência no sexo feminino e ao tipo histológico predominante de adenocarcinoma, ultrapassando assim o número de casos de neoplasia pulmonar de células escamosas. Além disso, a idade média encontrada está dentro dos parâmetros mundiais, com variação entre a 5<sup>a</sup> e a 7<sup>a</sup> décadas de vida. Os dados do presente estudo também evidenciaram que a maior parte das neoplasias pulmonares são pouco diferenciadas. Verificou-se, ainda, que o local mais acometido foram os lobos pulmonares superiores, o qual é um dado pouco descrito em estudos epidemiológicos.

Da Silva BD, Sirosse F, Silva IT, Bulati I, Awada JAE, Storrer KM. Epidemiological Survey of Lung Cancer Cases in Curitiba/PR. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):9-13.

**ABSTRACT** - This article analyzed the epidemiological profile of lung cancer cases in Curitiba / PR from January 2013 to December 2017. Epidemiological, transversal and retrospective study. The material for analysis was collected in the pathological analysis and cytology laboratories of the city. These laboratories are responsible for the analysis of the majority hospitals in Curitiba and the metropolitan region. The collected data were computed in an Excel spreadsheet and evaluated descriptively and analytically. 749 cases of patients with lung cancer were evaluated. There was a predominance of females (51.5%); mean age of 63.2 (+ 15.7) years; most common histological subtype is adenocarcinoma (41%) followed by squamous (15.6%). The most frequent location was of the upper lobes: 82 on the left and 114 on the right. The results are in line with the world literature.

**KEYWORDS** - Lung neoplasms, Epidemiology, Brazil.

## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30.
2. Team TNLSTR. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. N Engl J Med. 2011;365(5):395-409.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2018 [cited 2019 Jan 11]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
4. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AGD, et al. Diagnóstico precoce do câncer de pulmão: o grande desafio. Variáveis epidemiológicas e clínicas, estadiamento e tratamento. J Bras Pneumol. 2016;32(3):221-7.
5. Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in Chemotherapy of Non-small Cell Lung Cancer. Chest. 2006;130(4):1211-9.
6. Pacheco FA, Paschoal MEM, Carvalho M da G da C. Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica. J Pneumol. 2002;28(3):143-9.
7. Patz Jr EF, Goodman PC, Bepler G. Screening for Lung Cancer. N Engl J Med. 2000;343(22):1627-33.
8. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J. Global Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65:87-108.
9. Neal I L, Philip T C, Mary Beth B. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:828-60.
10. Zamboni M. Epidemiologia do câncer do pulmão. J Pneumol. 2002;28(1):41-7.
11. Estatísticas de câncer [Internet]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). 2018 [cited 2019 Jan 11]. Available from: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
12. Sadeghi-Gandomani H, Asgari-Tarazoj A, Ghoncheh M, Yousefi S, Delaram M, Salehiniya H. Lung Cancer in the World : the Incidence , Mortality Rate and Risk Factors. World Cancer Res J. 2017;4(3):1-10.
13. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. Ann Transl Med. 2016;4(8):150.
14. Alberg AJ, Brock M V, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future. J os Clin Oncol. 2005;23(14):3175-85.
15. Uehara C, Jammil S, Santoro IL. Câncer de pulmão. Med Ribeirão Preto. 1998;31:266-76.
16. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. Eur Respir J [Internet]. 2016;48(3):889-902. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>
17. Faris N, Yu X, Sareen S, Signore RS, McHugh LM, Roark K, et al. Preoperative Evaluation of Lung Cancer in a Community Health Care Setting. Ann Thorac Surg [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2019 May 28];100(2):394-400. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497515003719>
18. F Sateia H, Choi Y, W. Stewart R, S. Peairs K. Screening for Lung Cancer. Vol. 44, Seminars in Oncology. 2017.

19. Moyer VA. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2014;160(5):330-40.
20. Leigh NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-kenudson M, Ramaiah SS, et al. Molecular Testing for Selection of Patients With Lung Cancer for Epidermal Growth Factor Receptor and Anaplastic Lymphoma Kinase Tyrosine Kinase Inhibitors : American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/Interna. *J os Clin Oncol.* 2014;32:3673-9.
21. Barros MC De. Tabaco e a patologia neoplásica pulmonar. [Porto, Portugal]: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2016.
22. Sucena M, Fernandes G, Queiroga H, Hespanhol V. Cancro do pulmão – O que mudou em duas décadas. *Rev Port Pneumol* [Internet]. 2005;11(2):135-54. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30494-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30494-3)
23. Jorge G, Maria C, Gonçalves J, Carlos DM, Ferreira G, Claudio L, et al. Undertreatment trend in elderly lung cancer patients in Brazil. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017;143:1469-1475.
24. Condutas INCA. Carcinoma de pequenas células de pulmão. *Rev Bras Cancerol.* 2003;49(3):149-52.
25. Jamnik S, Uehara C, Silva VV da. Localização do carcinoma pulmonar em relação ao vício tabágico e ao sexo. *J Bras Pneumol.* 2006;32(6):510-4.
26. Alberg AJ, Brock M V, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of Lung Cancer. *Chest* [Internet]. 2013;143(5):e1S-e29S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2345>

## CONHECIMENTO DAS MULHERES SOBRE A TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL.

### WOMEN'S KNOWLEDGE ABOUT HORMONE REPLACEMENT THERAPY.

Rúbia Dara **BELIZÁRIO**<sup>1</sup>, Patricia Luca **TRINTIN**<sup>1</sup>, Evelyn **LABES**<sup>1</sup>,  
Karen **AOKE**<sup>1</sup>, Tiago Ricci **CACHUBA**<sup>1</sup>, Kátia Sheylla Malta **PURIM**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1582

Belizário RD, Trintin PL, Labes E, Aoke K, Cachuba TR, Purim KSM. Conhecimento das Mulheres sobre a Terapia de Reposição Hormonal. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):14-18.

**RESUMO** - Climatério é período de transição hormonal da mulher, com manifestações genitais e extragenitais que requerem ou não tratamento. Este estudo transversal analisou o conhecimento básico de mulheres de Curitiba-PR entre 45 e 60 anos sobre terapia de reposição hormonal através de questionário autoaplicado. Das 623 mulheres participantes a minoria fez ou fazia uso da terapia de reposição hormonal, sendo sintomas prevalentes dessa fase fogachos, distúrbio do sono, alteração do humor e diminuição da libido. Mais de 80% delas acreditavam que terapia de reposição hormonal pode melhorar qualidade de vida. No entanto, muitas disseram ter medo de iniciar esse tipo de tratamento. Maioria das entrevistadas foram orientadas sobre a menopausa, porém apenas uma parte delas foi instruída sobre benefícios e riscos da terapia. Esses dados corroboram a premissa de que ainda faltam orientações e medidas voltadas para o cuidado integral das mulheres no climatério.

**DESCRITORES** - Menopausa, Terapia de reposição hormonal, Climatério.

### INTRODUÇÃO

O climatério é definido como o período da vida feminina em que ocorre a transição do período fértil (menacme) para o não reprodutivo, devido diminuição da produção e secreção do estrogênio. É uma fase biológica da vida e não um processo patológico. A menopausa é definida como o último ciclo menstrual, que só será devidamente reconhecida após passado um período de 12 meses depois da última menstruação. Dessa forma, a menopausa é um marco do climatério que ocorre, geralmente, entre os 48 e os 50 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Com o aumento da expectativa de vida a partir do século XX, houve uma elevação do número de mulheres que sofrem com os sintomas climatéricos, e estima-se que vão viver mais de um terço de suas vidas em deficiência hormonal. Então, para atenuar ou extinguir esses sintomas, a terapia de reposição hormonal (TRH) começou a ser utilizada (ALVES e VISMARI, 2014).

A terapia de reposição hormonal na menopau-

sa tem sido muito discutida e é alvo de controvérsias desde 1960, período no qual fazia-se a prescrição de estrogenoterapia isolada para todas as mulheres menopausadas, dando origem a complicações, principalmente a nível endometrial. Na década de 1990, a TRH na menopausa atingia o auge da sua importância quando os estudos em animais e os observacionais sugeriam que a estrogenoterapia pós-menopausa podia prevenir a doença coronariana e demência, além de evitar a perda de massa óssea (PARDINI, 2013).

A publicação do estudo *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS) em 1998 seguida pelos resultados do *Women's Health Initiative* (WHI) em 2002 e, posteriormente em 2004, marcou outra fase da TRH, onde surgiu o conceito de individualização do tratamento, na qual se estabeleceram alguns critérios para tratamento da menopausa, tais como idade da paciente, tempo de menopausa, sintomas, doses, vias de administração, comorbidades e etc. A *Endocrine Society Scientific Statements*, ao rever toda a literatura publicada sobre TRH, publicou em 2010 um posicionamento com mais conclu-

Trabalho realizado no Curso de Medicina da Universidade Positivo.

1 - Médicos formados pela Universidade Positivo (UP).

2 - Médica e Professora de Medicina da Universidade Positivo (UP).

sões no que diz respeito aos riscos e benefícios da TRH classificadas de acordo com o grau de evidência, que foi uma das referências utilizadas no desenvolvimento do Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal na Menopausa/2014, mas ainda assim, é um tema que divide opiniões na sociedade médica e gera dúvidas e criação de mitos na população (BELEM *et al.*, 2019).

Os principais sinais e sintomas relacionados ao climatério são a osteoporose, doenças cardiovasculares, alterações cutâneas e urinárias, sudorese, fogachos, ansiedade, irregularidades menstruais, cefaleia, palpitação, tontura, fraqueza, insônia, alteração do humor e dificuldade de concentração. Estas manifestações podem comprometer a qualidade de vida da mulher (ALVES e VISMARI, 2014).

A terapia de reposição hormonal permanece sendo o tratamento mais efetivo para o manejo dos sintomas do climatério e menopausa. No entanto, existem algumas condições clínicas em que não se recomenda o seu uso. São elas: carcinoma de mama, carcinoma de endométrio e sangramento vaginal não diagnosticado, porfiria, doença hepatobiliar, lúpus eritematoso sistêmico, doença tromboembólica e doença cardiovascular (BELEM *et al.*, 2019).

Mesmo com as dificuldades causadas pelas alterações hormonais, fisiológicas e emocionais sofridas pelas mulheres no período da menopausa, é perceptível que muitas ainda desconhecem que esses sintomas são causados pela baixa produção dos hormônios ovarianos, característica do climatério. Esta falta de entendimento do processo fisiológico da menopausa pode estar associada a outros fatores agravantes do estado físico e mental da mulher como, condições de vida, história reprodutiva, carga de trabalho, hábitos alimentares, tendência a infecções, dificuldades de acesso aos serviços de saúde, além de outros conflitos sócio-ecológicos-culturais (GERMANO e VALENÇA, 2016).

Este estudo buscou analisar o conhecimento das mulheres sobre a TRH e identificar quais são os principais pontos que geram confusão ou dúvida.

## MATERIAL E MÉTODOS

O modelo do estudo utilizado foi descritivo transversal de coleta prospectiva através de questionário autoaplicado. O projeto foi aprovado por comitê de ética institucional (parecer número 2.166.196) e seguiu as boas práticas clínicas conforme Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O cálculo amostral foi baseado em 173.294 mulheres entre 45 e 60 anos da cidade de Curitiba-PR, com nível de confiança de 95%, sendo a amostra necessária de 384. A amostra da pesquisa foi composta por 523 participantes. Os critérios de inclusão foram mulheres voluntárias, na faixa etária de 45 a 60 anos, usuárias e não usuárias da TRH. Os critérios de exclusão foram mulheres que não concordaram em assinar TCLE e que não estavam na faixa etária de interesse.

As participantes foram abordadas em diferentes bairros da cidade e esclarecidas sobre a pesquisa durante o período de 1 de julho a 31 de outubro de 2017. Aquelas que foram elegíveis para o estudo e aceitaram participar voluntariamente após explicações detalhadas, leitura, compreensão e assinatura do Termo de Consentimento foram convidadas a compor a amostra. Os questionários de múltipla escolha foram auto aplicados com supervisão da equipe devidamente treinada. Após a participação, foi oferecido um *flyer* com as explicações relevantes. A pesquisa foi conduzida de forma anônima, garantindo total sigilo à paciente.

Os dados coletados foram planilhados com auxílio do programa Excel. As análises estatísticas foram feitas com o auxílio do programa *GraphPad Prism* 5.0. As variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio-padrão e comparadas com os testes t de Student e Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e comparadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

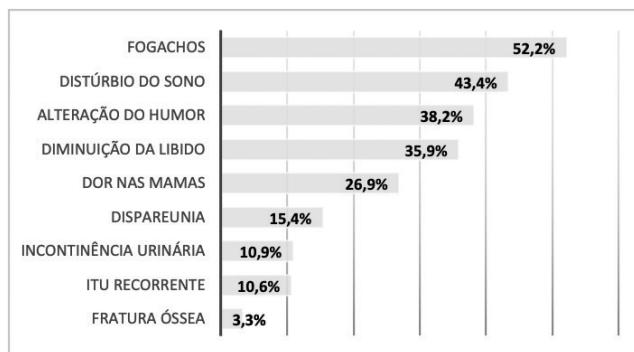
## RESULTADOS

A amostra foi composta por 623 mulheres na faixa etária média de 51,8 anos, com escolaridade em ensino fundamental incompleto (15,4%); ensino fundamental completo (25,7%); ensino médio completo (25,6%) e ensino superior completo (33,4%). Com relação ao estilo de vida da amostra 14% é tabagista; 3,1% faz consumo habitual de bebida alcoólica; 37,8% é sedentária e 87,7% consomem frutas e verduras diariamente. As condições de saúde relatadas pelas entrevistadas foram hipertensão arterial sistêmica (29%), tireoidopatia (20,5%), diabetes mellitus (14,4%), osteoporose (7,7%), câncer (5,8%), infarto agudo do miocárdio (2,5%), lúpus (1,7%) e acidente vascular cerebral (1%).

Foi constatado que 58% das mulheres foram orientadas por algum profissional da saúde sobre a menopausa e 42,4% sobre os benefícios e riscos da TRH. Em relação à utilização da TRH, 85% não fizeram/não fazem uso, 15% já fizeram/fazem, porém 9% não soube informal qual terapia utilizou/utiliza.

O percentual de orientação sobre os riscos da TRH foi maior no grupo de usuárias (n=80) do que no grupo de não usuárias (n=443) atingindo 75% e 36,8% respectivamente. Porém, 25% das usuárias não tiveram orientação por nenhum profissional de saúde. Sobre os sintomas relatados após os 40 anos, os mais prevalentes foram fogachos, distúrbio do sono, alteração do humor e diminuição da libido (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 – SINTOMAS CLIMATÉRIOS RELATADOS PELAS MULHERES ESTUDADAS (N = 623)



Constatou-se que 88,1% das entrevistadas acreditavam que a TRH poderia melhorar a qualidade de vida na menopausa e 41,5% teriam medo de fazer uso da TRH. Foi observado que quanto menor o nível de escolaridade, maior a porcentagem de mulheres que acreditam em mitos como por exemplo que a TRH deveria ser realizada para o resto da vida e que todas as mulheres em menopausa precisam fazer a TRH. As correlações estão apresentadas nas tabelas 1 e 2.

TABELA 1 – ESCOLARIDADE DAS MULHERES E CONHECIMENTO SOBRE TEMPO DE USO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (N=623)

Escolaridade	A TRH deve ser feita		p
	Para o resto da vida	Por um determinado período de tempo	
Ensino fundamental incompleto (n=80)	60,0%	40,0%	
Ensino fundamental completo (n=134)	32,8%	67,2%	<0,0001
Ensino médio completo (n=133)	21,8%	78,2%	
Ensino superior completo (n=176)	21,6%	78,4%	

TRH = TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

TABELA 2 – ESCOLARIDADE DAS MULHERES E CONHECIMENTO SOBRE INDICAÇÃO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (N=623)

Escolaridade	Todas as mulheres em menopausa precisam fazer TRH		p
	Sim	Não	
Ensino fundamental incompleto (n=80)	46,3%	53,8%	
Ensino fundamental completo (n=134)	41,0%	59,0%	
Ensino médio completo (n=133)	37,6%	62,4%	0,017
Ensino superior completo (n=176)	27,8%	72,2%	

TRH = TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Quanto ao questionamento se a soja poderia dispensar o uso da TRH, apenas 32,2% acreditavam nesse fato. Em relação a opinião de que os fitoterápicos funcionam como TRH, identificou-se que 78,1% das mulheres acreditavam, independente da escolaridade (Tabela 3).

TABELA 3 – ESCOLARIDADE DAS MULHERES E CONHECIMENTO SOBRE USO DE FITOTERÁPICO COMO TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (N=623)

Escolaridade	Fitoterápicos funcionam como TRH		p
	Sim	Não	
Ensino fundamental incompleto (n=80)	80,0%	20,0%	
Ensino fundamental completo (n=134)	69,4%	30,6%	
Ensino médio completo (n=133)	79,7%	20,3%	0,043
Ensino superior completo (n=176)	82,4%	17,6%	

Acerca das condições que podem ser causadas ou agravadas pela TRH, como infarto, trombose, câncer de mama e câncer de endométrio, detectou-se que as usuárias da TRH e as que já foram orientadas sobre os riscos e benefícios da terapia tiveram maiores acertos nessa questão. Porém, muitas mulheres, mesmo usuárias ou com orientação, acreditam que a TRH pode causar aumento de peso (tabela 4).

TABELA 4 – ORIENTAÇÃO RECEBIDA E USO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL PELAS MULHERES E CONHECIMENTO SOBRE CONDIÇÕES QUE PODEM SER CAUSADAS/AGRAVADAS POR ESTA TERAPIA (N=623)

Orientação sobre TRH	Condições que podem ser causadas/agravadas pela TRH									
	I	T	O	CM	CE	P	A	CP	D	H
Sim (n=223)	24,2%	40,4%	10,3%	46,6%	19,3%	42,2%	2,2%	2,2%	2,7%	13,9%
Não (n=300)	12,3%	19,7%	12,0%	25,0%	12,0%	34,0%	2,3%	4,3%	5,0%	8,7%
P	0,001	< 0,001	0,579	< 0,001	0,026	0,068	1,000	0,231	0,260	0,065
Uso de TRH	Condições que podem ser causadas/agravadas pela TRH									
	I	T	O	CM	CE	P	A	CP	D	H
Sim (n=80)	26,3%	46,3%	15,0%	56,3%	26,3%	42,5%	2,5%	2,5%	1,3%	7,5%
Não (n=443)	15,8%	25,3%	10,6%	30,2%	13,1%	36,6%	2,3%	3,6%	4,5%	11,5%
P	0,036	< 0,001	0,252	< 0,001	0,006	0,318	1,000	1,000	0,226	0,336

I = IAM; T = Trombose; O = Osteoporose; CM = Câncer de mama; CE = Câncer de endométrio; P = Aumento de peso; A = Doença de Alzheimer; CP = Câncer de pele; D = DM; H = HAS

## DISCUSSÃO

A terapia de reposição hormonal é um tema controverso desde a década de 90 que ainda provoca debates e opiniões diversas na sociedade médica. Isso acaba gerando dúvidas e insegurança nas mulheres que, devido ao aumento da expectativa de vida, estão sendo cada vez mais afetadas pelos sinais e sintomas do declínio hormonal.

Este estudo realizado na graduação do curso de medicina abordou 623 mulheres, em fase de climatério, de uma capital do sul do país com o intuito de explorar o conhecimento feminino sobre o tema, identificar quais os principais pontos que geravam confusão ou dúvida e esclarecer as participantes da pesquisa por meio de *flyers* informativos.

Ao comparar a escolaridade da presente amostra com a da população adulta de Curitiba-PR segundo os dados do IBGE em 2017, houve semelhança na porcentagem de cada nível de escolaridade, tornando mais confiável o processo de inferência dos dados obtidos (IBGE, 2017).

Estudo realizado em Campinas-SP, com n amostral de 101, obteve resultado com valores aproximados aos obtidos nesse estudo em Curitiba em relação à porcentagem de mulheres que usam ou já usaram a TRH. Em Campinas, esse número foi de 23%, já em Curitiba, 15% (RODRIGUES, 2004).

Apesar de que a maioria das mulheres que usam TRH terem sido orientadas quanto aos benefícios e riscos da terapia, ainda há uma parcela significativa destas usuárias que não recebeu orientação por quaisquer profissionais de saúde. Isso pode ser devido a uma falha dos profissionais de saúde ou por situações de automedicação, como constatado em um estudo em Tubarão-SC, onde 17% das entrevistadas utilizaram TRH sem diagnóstico clínico (RODRIGUES, 2004).

Os sintomas climatéricos mais prevalentes na presente amostra foram equivalentes aqueles da pesquisa em Tubarão-SC, que apresentou como sintomas mais comuns os fogachos (65%), distúrbio do sono (47%), ansiedade (41%) e perda da libido (37%) (RODRIGUES, 2004).

Embora a maioria das mulheres acredite que a TRH pode melhorar a qualidade de vida, há dois estudos baseados no questionário SF36, um no Rio de Janeiro com n amostral de 207 e outro em Botucatu-SP com n amostral de 198, que não encontraram diferenças significativas entre usuárias e não usuárias da TRH, quanto à melhora da qualidade de vida. (MIRANDA, 2014).

O fato de que em menores de níveis de escolaridade há uma maior crença em informações errôneas, como que a TRH deve ser realizada para o resto da vida e que todas as mulheres em menopausa precisam fazer a terapia, pode refletir menor acesso à saúde e à informação nessas populações. A saúde pública tem mais recursos destinados à fase reprodutiva da mulher em detrimento de ações que promovam a saúde integral no climatério (POMPEI *et al.*, 2018).

Muito embora a maioria das mulheres não acreditarem que a soja pode dispensar o uso da TRH, ela pode ser útil em alguns casos. A suplementação com proteína de soja (fitoestrogênios) pode aliviar sintomas vasomotores, baseado em evidências limitadas de ensaios-clínicos. Porém, não há evidência de melhorar função cognitiva, densidade óssea e perfil lipídico (FRANCO, 2016).

Os fitoterápicos são muito difundidos em todas as classes sociais como sendo algo natural, sem efeitos colaterais e com bons resultados. Porém, existem vários fitoterápicos disponíveis no mercado e nem todos possuem eficácia comprovada, como por exemplo o *Trifolium pratense*, que não demonstrou melhora significante dos sintomas menopausais e da satisfação sexual em relação ao placebo. Já o *Black cohosh* possui evidências diretas de melhorar os sintomas vasomotores (MOHAMMAD-ALIZADEH-CHARANDABI, 2013; POMPEI *et al.*, 2018).

Um dado positivo encontrado foi o maior acerto das condições que podem ser causadas ou agravadas pela TRH nos grupos de usuárias e mulheres que foram orientadas sobre o assunto por profissionais de saúde. Porém, com relação ao aumento de peso, não houve diferença significativa entre os grupos, mostrando então que a orientação para as pacientes deve ser aprimorada neste aspecto, pois a TRH não possui nenhum efeito adverso sustentado sobre o peso (POMPEI *et al.*, 2018).

Os dados e resultados obtidos com o presente estudo refletem o conhecimento quanto a TRH das mulheres de Curitiba, com idades entre 45 e 60 anos de idade, não sendo possível estender os resultados obtidos para outras populações. Sob o ponto de vista estatístico, a amostra foi formada por processo de seleção não aleatório, não podendo garantir a representatividade dos resultados com relação à população alvo. Isto, porém, não invalida o estudo e seus resultados.

## CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, foi possível observar que, no geral, as mulheres possuem pouco conhecimento a respeito da terapia de reposição hormonal e que ainda há muita crença em falsas informações. Além disso, a falta de orientação, juntamente com os medos, gera em muitas mulheres insegurança em procurar ajuda para aliviar os sintomas climatéricos. Há casos em que a TRH pode ser usada com segurança, e em situações específicas de contraindicações ou preferência da paciente há alternativas disponíveis que podem ser indicadas.

Dessa forma, o climatério precisa ser melhor abordado, para esclarecer dúvidas e orientar as mulheres sobre essa fase, que envolve fatores biológicos, psicológicos e sociais. Há necessidade de investimento em capacitação profissional, opções terapêuticas e educação em saúde para auxiliar essa população a desenvolver autonomia no cuidado à sua saúde.

Belizário RD, Trintin PL, Labes E, Aoke K, Cachuba TR, Purim KSM. Women's knowledge about Hormone Replacement Therapy. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):14-18.

**ABSTRACT** - The climacteric is a biological transition phase of the woman's life, being accompanied by genital and extra-genital manifestations whose symptoms may, or may not, require treatment. The present transversal study intends to analyze the basic knowledge of the women between 45 and 60 years old about the hormone replacement therapy through a self-administered questionnaire. It has been observed that only few women have used or use hormone replacement therapy and that the most prevalent symptoms on this phase are hot flushes, sleep disturbance, mood changes and decreased libido. More than 80% of the interviewees believe that the hormone replacement therapy can improve life quality. However, many reported being afraid to initiate such treatment. The majority of the interviewees have been previously oriented about the menopause, but only a part of them have been warned about the benefits and risks of the said therapy. These data corroborate the premise that there is a lack of guidance and measures aimed at the integral care of women in the climacteric.

**KEYWORDS** - Menopause, Hormone replacement therapy, Climacteric.

## REFERÊNCIAS

1. ALVES, E. A; VISMARI, L. Terapêutica de reposição hormonal em mulheres menopausadas: riscos e benefícios. Revista científica Uninove, v. 2, p. 77-81, 2014.
2. BELÉM G. L. S., ADORNO S. DOS S., NEVES D. B. S., ROCHA L. L. DO S., & SABACK M. C. (2019). Riscos e benefícios da terapia hormonal no climatério. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 11(4), e244. <https://doi.org/10.25248/reas.e244.2019>
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Climatério e Menopausa. Brasília, set. 2020. Disponível em:<[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_atencao\\_mulher\\_climatério.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atencao_mulher_climatério.pdf)>. Acesso em: 19 abr. 2021.
4. FRANCO, Oscar H. et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, v. 315, n. 23, p. 2554-2563, 2016.
5. IBGE. Panorama educacional da cidade de Curitiba. 2017. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/curitiba/pesquisa/40/30277>>. Acesso em: 19 abr. 2021.
6. MIRANDA, J. S.; FERREIRA, M. M.; CORRENTE, J. E. Qualidade de vida em mulheres no climatério atendidas na atenção primária. *Revista Brasileira de Enfermagem*, [S.I], p. 803-809, jul. 2014.
7. MOHAMMAD-ALIZADEH-CHARANDABI, Sakineh. et al. Efficacy of black cohosh (*Cimifuga racemosa* L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial. *Biomedcentral*, [S.I], nov. 2013. Disponível em: <<https://cmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-8546-8-20>>. Acesso em: 25 set. 2018.
8. PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, [S.I], v. 58, n. 2, p. 172-181, nov. 2013.
9. POMPEI, L. M.; MACHADO, R. B.; WENDER, M. C. O; FERNANDES, C.E. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2018.
10. RODRIGUES, Patrick Oening et al. Investigação do conhecimento relacionado ao climatério, menopausa e terapia de reposição hormonal de mulheres pertencentes a clubes de mães do município de Tubarão - SC (Brasil). *Pharmacy Practice*, Granada, Espanha, v. 2, n. 3, p. 172-180, jul./ set. 2004.

# AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E PREVALÊNCIA DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE DERMATITE ATÓPICA EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL.

## *EVALUATION OF THE QUALITY OF LIFE AND PREVALENCE OF DIAGNOSTIC CRITERIA FOR ATOPIC DERMATITIS IN PATIENTS ATTENDED IN A TERTIARY HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL.*

Valmir VICENTE FILHO<sup>1</sup>, Ana Carolina STAATS<sup>2</sup>, Maira Mitsue MUKAI<sup>3</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1583

Vicente Filho V, Staats AC, Mukai MM. Avaliação da Qualidade de Vida e Prevalência dos Critérios Diagnósticos de Dermatite Atópica em Pacientes Atendidos em um Hospital Terciário do Sul do Brasil. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):19-25.

**RESUMO** - Caracterizada por pele seca, pruriginosa, placas e pápulas eritematosas e liquenificação, a dermatite atópica (DA) ocasiona dor e gera grande impacto na qualidade de vida (QdV) dos pacientes. De importante prevalência mundial, manifesta-se diferentemente em distintos grupos e pesquisas locais são necessárias para avaliar o padrão de acometimento regional. Os objetivos deste estudo são traçar o perfil fenotípico e avaliar os impactos da DA na QdV em pacientes em hospital terciário, referência no Paraná. De 28 participantes convidados, 20 foram submetidos a avaliação clínica somada a aplicação do *Dermatology Life Quality Index*. A análise descritiva mostrou a sintomatologia, constrangimento e uso de roupas como mais impactantes na QdV. Consistiam em adultos jovens, com sintomas de início na infância e adolescência e história familiar e pessoal de doenças atópicas. As lesões eram típicas, pruriginosas e recidivantes, e outros achados cutâneos e não cutâneos, como influência dos fatores emocionais e intolerância à lã.

**DESCRITORES** - Dermatite Atópica, Qualidade de Vida, Critérios Diagnósticos.

## INTRODUÇÃO

A Dermatite Atópica (DA), também conhecida como eczema e eczema atópica, é uma doença de importante prevalência na infância, afetando entre 5 a 20% das crianças em todo o mundo. Entretanto, nos últimos anos, sua incidência tem aumentado cada vez mais entre adultos<sup>1,2</sup>. Especialmente nos países desenvolvidos, a DA demonstra crescente incidência nas últimas décadas. Assim, tem se tornado um grave problema de saúde global, devido a altos custos de tratamento e associação com considerável morbidade e impacto na qualidade de vida (QdV). Caracteriza-se por lesões de intenso prurido, maculopapulares ou vesiculares, eritematosas e descamativas. Eventualmente, são acompanhadas de exsudação, crostas e/ou liquenificação<sup>3</sup>.

Apesar de algumas características serem habitualmente observadas, a DA tem um quadro morfológico bastante heterogêneo, e parece manifestar-se diferentemente em distintos grupos de pacientes<sup>4</sup>. Neste contexto, pesquisas regionais tornam-se importantes para avaliar o padrão de acometimento local.

Inexistem testes específicos ou biomarcadores laboratoriais patognomônicos para o diagnóstico, sendo estabelecido por uma abordagem clínica dos pacientes na anamnese e exame físico.<sup>3</sup> Os critérios diagnósticos propostos por Hanifin & Rajka<sup>5</sup> são amplamente utilizados pelo mundo.<sup>6</sup> De acordo com estes critérios, o diagnóstico é realizado na presença de pelo menos três critérios maiores (quadro 1) somados a três critérios menores (quadro 2).

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas da UFPR.

1 - Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

2 - Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

3 - Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná. Professora Assistente de Dermatologia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

**QUADRO 1. CRITÉRIOS MAIORES DE DERMATITE ATÓPICA**

**CRITÉRIOS MAIORES**

Prurido;

Morfologia e distribuição típicas (lichenificação de dobras de flexão e/ou aparência linear em adultos ou em região de face e/ou superfície extensora de crianças e lactentes);

Dermatose crônica e/ou recidivante;

História familiar e/ou pessoal de atopia (asma, rinite alérgica e DA);

FONTE: ADAPTADO DE HAFININ E RAJKA (1980)

**QUADRO 2. CRITÉRIOS MENORES PARA DERMATITE ATÓPICA**

**CRITÉRIOS MENORES**

Xerose cutânea;	Elevação da IgE sérica;
Prega de dennie-morgan (linha acentuada na pálpebra inferior);	Curso influenciado por fatores emocionais e/ou ambientais;
Início da doença em idade precoce;	Conjuntivites recorrentes;
Tendência a infecções cutâneas (especialmente <i>staphylococcus aureus</i> e <i>herpes simplex</i> );	Tendência à dermatite inespecífica de mãos e pés;
Queratose pilar;	Prurido quando transpira;
Palidez facial e/ou eritema facial;	Ictiose;
Dermografismo branco;	Hiperlinearidade palmar;
Queilite;	Hiperreatividade cutânea (tipo I);
Pregas anteriores do pescoço;	Eczema de mamilo;
Escurecimento periorbital;	Ceratocone;
Dermografismo branco;	Catarata subcapsular anterior;
Pitíriase alba;	Intolerância a lá e solventes lipídicos;
Acentuação perifolicular;	Intolerância alimentar;

FONTE: ADAPTADO DE HAFININ E RAJKA (1980)

A DA, com sintomatologia que incluem muita dor e coceira, gera grande impacto na QdV dos pacientes, especialmente nos mais graves. Os quadros podem estar associados com ansiedade, depressão, má qualidade de sono, irritabilidade e estresse generalizado tanto para os pacientes, quanto para a família<sup>7</sup>. Nesse contexto, vem se tornando crescente o interesse em avaliar a QdV nestes pacientes, como forma de entender a própria percepção do paciente da sua condição e os efeitos no seu cotidiano<sup>8</sup>.

A QdV costuma ser estimada objetivamente por meio de questionários. Contudo, na dermatologia, há uma carência de ferramentas validadas para DA, sendo necessário o uso de ferramentas mais gerais. Uma delas é o questionário desenvolvido por Finlay & Khan, o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)<sup>9</sup>. Este questionário mede o impacto das doenças dermatológicas, sendo assim possível determinar o tamanho do prejuízo da QdV. Além disso, permite averiguar o impacto das medidas desenvolvidas, possibilitando o monitoramento das terapias adotadas.

Tal questionário é prático, de fácil uso na rotina médica e consiste em apenas dez perguntas que abordam temáticas diferentes da vida do paciente (Quadro

3). O escore máximo obtido é 30 pontos. Em cada pergunta, pontua-se de um a três pontos, de acordo com a percepção do impacto referente ao aspecto questionado, variando de “pouco impacto” a “realmente muito impacto”. Traduzido e validado por Martins et al., no presente estudo, foi utilizado esta mesma versão brasileira para aplicação em pacientes com DA, intitulada de DLQI-BRA.<sup>10</sup>

**QUADRO 3. PERGUNTAS PRESENTES NO DLQI-BRA**

Nº DA PER-GUNTA	TEMÁTICA	PERGUNTA
1	Coceira	O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?
2	Constrangimento	Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?
3	Shopping/Jardine-gem/Casa	O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?
4	Roupas	Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?
5	Social/Lazer	O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?
6	Esportes	Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?
7	Trabalho/Estudo	Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou? Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?
8	Parceiros/Amigos Próximos/Parentes	Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?
9	Dificuldades sexuais	Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?
10	Tratamento	Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

FONTE: MARTINS ET AL. (2004)

O objetivo deste estudo é avaliar os impactos da DA na QdV e traçar o perfil fenotípico dos pacientes atendidos no ambulatório de dermatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), um hospital terciário, referência local e regional. Acredita-se que esta análise acrescentará dados importantes à pesquisa loco-regional, permitindo metas personalizadas e melhores resultados terapêuticos e es-

tratégias de prevenção, onde desempenham um papel crucial no curso da doença.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico transversal. Durante 6 meses, os pacientes do Ambulatório de DA do Serviço de Dermatologia do CHC-UFPR foram convidados para a pesquisa durante sua consulta. Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em local privado, os participantes foram submetidos a um questionário (Figura 1), buscando características epidemiológicas e aspectos clínicos. Estes foram baseados nos critérios diagnósticos de DA propostos por Hanifin e Rajka.<sup>5</sup> Além disso, foi aplicado o DLQI-BRA (Figura 2), com o intuito de estimar o impacto da DA na QdV dos participantes.

Foram convidados à pesquisa 28 participantes. Foram incluídos 20 indivíduos, diagnosticados com DA. Como critérios de exclusão foram adotados: pacientes menores de 18 anos; ausência do diagnóstico de dermatite atópica e aqueles que não concluíram a avaliação clínica. Dentre esses, 7 foram excluídos por possuírem menos de 18 anos e 1 por não terminar o exame clínico por motivos de consulta em outro ambulatório.

FIGURA 1. QUESTIONÁRIO PARA AVALIAR OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE HAFININ E RJKA (1980)

INICIAIS DO PACIENTE: _____	DATA DE NASC: ____/____/____	GÊNERO: ( ) M ( ) F
MEDICAMENTOS EM USO: _____		
COMORBIDADES: _____		
TABAGISMO EM CASA: ( ) SIM ( ) NÃO		
CONTATO COM ANIMAIS: ( ) SIM ( ) NÃO		
GRAVIDADE: ( ) GRAVE ( ) NÃO GRAVE		
<b>CRITÉRIOS MAIORES</b>		
1. Você sente muita coceira? ( ) SIM ( ) NÃO		
<p><input type="checkbox"/> Morfologia e distribuição típicas (lichenificação de dobras de flexão e/ou aparência linear em adultos ou em região de face e/ou superfície extensora de crianças e lactentes);</p> <p><input type="checkbox"/> Dermatose crônica e/ou recidivante;</p> <p><input type="checkbox"/> História familiar e/ou pessoal de atopia (asma, rinite alérgica e DA).</p>		
<b>CRITÉRIOS MENORES</b>		
1. Você tem muitas infecções de pele? ( ) SIM ( ) NÃO		
2. Suas lesões/coceira também ocorrem nas mãos e nos pés? ( ) SIM ( ) NÃO		
3. Há piora da lesão/coceira conforme o ambiente ou oscilações de humor? ( ) SIM ( ) NÃO		
4. Você normalmente sente coceira quando sua/transpira? ( ) SIM ( ) NÃO		
5. Você normalmente sente coceira ou vermelhidão no mamilo? ( ) SIM ( ) NÃO		
6. Com quantos anos você percebeu o início desses sintomas? ____ anos		
7. Você tem alergia a tecidos feitos com lã? ( ) SIM ( ) NÃO		
8. Você tem alergia a algum tipo de comida? ( ) SIM ( ) NÃO		
9. Você tem alergia a produtos químicos? ( ) SIM ( ) NÃO		
10. Alguém familiar tem alguma destas doenças? ( ) Rinite ( ) Bronquite/Asma ( ) DA		
11. E você? ( ) Rinite ( ) Bronquite/Asma		
<p><input type="checkbox"/> Xerose cutânea;</p> <p><input type="checkbox"/> Pregas de Dennie-Morgan;</p> <p><input type="checkbox"/> Queratose pilar;</p> <p><input type="checkbox"/> Dermografismo branco;</p> <p><input type="checkbox"/> Quelite;</p> <p><input type="checkbox"/> Pregas anteriores do pescoço;</p> <p><input type="checkbox"/> Escurecimento periorbital;</p> <p><input type="checkbox"/> Pitiriasi alba;</p> <p><input type="checkbox"/> Acentuação folicular;</p> <p><input type="checkbox"/> Palidez facial e/ou eritema facial;</p> <p><input type="checkbox"/> Ictiose;</p> <p><input type="checkbox"/> Hiperlinearidade palmar;</p> <p><input type="checkbox"/> Hiperreatividade cutânea (tipo I);</p>		

FONTE: OS AUTORES.

Entre as variáveis de identificação, foram registrados: (1) sexo (masculino ou feminino); (2) data de nascimento; (3) comorbidades; (4) medicações de uso contínuo e (5) existência de contato com agravantes de atopia: como animais e tabagismo. Os participantes foram definidos como “Grave” mediante uso de medicação de ação sistêmica e “Não Grave” mediante medicações de uso tópico no controle da DA.

Os critérios oftalmológicos e laboratoriais, como catarata subcapsular anterior, ceratocone, e IgE sérica não foram investigados devido à ausência de infraestrutura do serviço.

Todos os dados colhidos foram organizados em planilha eletrônica (*Microsoft Excel®*), conferidos e exportados para análise estatística. Para a análise do perfil fenotípico e da análise dos impactos da QdV, utilizou-se uma estatística descritiva, adotando valores de média, mediana, desvio padrão, taxas absolutas e relativas.

A pesquisa foi encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR, de acordo com a Resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, acompanhada do TCLE, sob o número de aprovação CAAE 01378618.0.0000.0096, tendo sido devidamente aprovado em 15/01/2019.

FIGURA 2. ÍNDICE DE QUALIDADE DE VIDA EM DERMATOLOGIA – DLQI-BRA

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida <b>no decorrer da última semana</b> . Marque com um X a melhor resposta para cada pergunta.			
1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?			
3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?			
3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
3. Na última semana, quanto sua pele interferiu nas suas compras ou nas suas atividades dentro e fora de casa?			
3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
4. Na última semana, quanto sua pele influenciou na escolha das roupas que você vestiu?			
3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?			
3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?			
3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?			
3 Sim	0 Não		
Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?			
2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada	
8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?			
3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?			
3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada
10. Na última semana, quanto o seu tratamento para a pele foi um problema deixando sua casa desorganizada ou tomando muito o seu tempo?			
3 Realmente muito	2 Bastante	1 Um pouco	0 Nada

FONTE: MARTINS ET AL. (2014).

## RESULTADOS

Dos 28 pacientes convidados, 20 foram incúidos na pesquisa, 10 do sexo feminino e 10 do sexo masculino. As idades eram de 18 a 56 anos. A média de idade dos participantes foi de 30,4 anos, mediana de 27 anos e desvio padrão ( $\sigma$ ) de 12,28.

Quanto às comorbidades, 40% dos participantes apresentaram pelo menos uma comorbidade, sendo as duas mais prevalentes - hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus tipo 2 - cada uma em 15% dos participantes. Em seguida, transtorno de ansiedade generalizada (10%); dislipidemia (5%); doença do refluxo gastroesofágico (5%); e insulinoma (5%). O contato com animais em casa foi constatado em 65% dos participantes e 20% apresentavam contato com tabagismo.

Ademais, 18 participantes apresentavam história familiar de atopia, sendo 9 rinite (45%), 2 asma (10%) e 7 DA (35%). Todos os pacientes relataram história pessoal de atopia, sendo 11 rinite (55%), 9 asma (45%), e 5 ambas (25%). Todos foram classificados como portadores de DA grave, sendo 9 (45%) em tratamento farmacológico em monoterapia, e 11 (55%) em tratamento farmacológico em politerapia.

Os 3 critérios maiores de diagnóstico foram preenchidos em todos os pacientes e estavam presentes, em média, 11,2 critérios menores (mediana: 11;  $\sigma$ : 2,85). Sete pacientes (30%) notaram o início dos sintomas na vida adulta (após os 18 anos). Também contabilizamos a frequência de cada critério menor, apresentada em taxas absolutas e relativas (Tabela 1).

TABELA 1. ANÁLISE DESCRIPTIVA DA FREQUÊNCIA DOS CRITÉRIOS MENORES PARA DA.

CRITÉRIO MENOR (HAFININ E RAJKA)	TAXA ABSOLUTA	TAXA RELATIVA
Curso influenciado por fatores emocionais e/ou ambientais	19	95%
Intolerância à lá	19	95%
Dermatite inespecífica de mãos e pés	14	70%
Prurido quando transpira	14	70%
Escurecimento periorbital	13	65%
Intolerância a produtos químicos	13	65%
Tendência a infecções cutâneas	12	60%
Xerose cutânea	11	55%
Pregas de Dennie-Morgan	10	50%
Pitíriase Alba	10	50%
Hiperlinearidade palmar	10	50%
Intolerância alimentar	10	50%
Queratose pilar	9	45%
Palidez ou eritema facial	9	45%
Ictiose	8	40%
Dermografismo branco	6	30%
Pregas anteriores do pescoço	6	30%
Início da doença em idade precoce		
Até 6 meses	5	25%
Até 1 ano	7	35%

Até 5 anos	10	50%
Queilite	5	25%
Eczema de mamilo	5	25%
Acentuação perifolicular	3	15%
Hiperreatividade cutânea	0	0%

FONTE: OS AUTORES.

Quanto aos dados obtidos pelo DLQI-BRA, o escore médio global foi de 8,35. A mediana foi de 7,5 e o  $\sigma$  de 6,88. Para cada pergunta do DLQI-BRA, o escore médio obtido e o respectivo desvio padrão (Tabela 2).

TABELA 2. ESCORES MÉDIO E DESVIO PADRÃO ( $\Sigma$ ) OBTIDOS POR PERGUNTA A PARTIR DA APLICAÇÃO DO DLQI-BRA

PERGUNTA	DLQI-BRA scores (n = 20)
	MÉDIA ( $\sigma$ )
Coceira	1,55 (1,09)*
Constrangimento	1,20 (1,32)*
Shopping/Jardinagem/Casa	0,85 (1,26)
Roupas	1,10 (1,07)*
Social/Lazer	0,85 (1,26)
Esportes	0,70 (0,92)
Trabalho/Estudo	0,6 (1,23)
Parceiros/Amigos Próximos/Parentes	0,37 (0,80)
Dificuldades sexuais	0,25 (0,63)
Tratamento	0,50 (0,88)
Total	8,35 (6,88)

FONTE: OS AUTORES.

## DISCUSSÃO

A idade média dos participantes deste estudo (30,45 anos) se aproxima da habitualmente descrita em pacientes adultos com DA: a maioria deles são adultos jovens, 48% com menos de 35 anos, o que também corrobora com tendências internacionais.<sup>3</sup>

Na investigação dos pacientes, a idade de início dos sintomas parece ser um ponto importante. Estudos têm demonstrado que a DA de início no adulto e na infância possuem características fenotípicas distintas<sup>11</sup>.

Sinais como dermatite em cabeça, pescoço e mãos tendem a aparecer nos quadros mais tardios<sup>12</sup>. Enquanto que na infância, dermatite palpebral, queilite, prurido após suor, xerose cutânea e pregas de Dennie-Morgan são sinais mais frequentemente associados<sup>12</sup>.

Entre os participantes deste estudo, 30% relataram o início dos sintomas após os 18 anos, a taxa se aproxima da encontrada por Lee et al.<sup>3</sup>, de 25%. Os picos de incidência na infância ocorrem aproximadamente 45% dentro dos primeiros seis meses de vida, 50 a 60% durante o primeiro ano e 80 a 90% antes do quinto ano de vida<sup>3,12</sup>. No presente estudo, 25% relataram início antes dos 6 meses, 35% antes de 1 ano e 50% até os 5 anos de idade.

Evidências na literatura estimam que o histórico de

atopia em um dos pais aumenta em 1,5 vezes o risco de uma criança desenvolver DA<sup>3</sup>. No presente estudo, 90% dos participantes possuíam história familiar de atopia.

As condições tipicamente associadas a DA são a asma e a rinite alérgica, observadas, respectivamente, em 45% e 55% dos acometidos<sup>13</sup>. Entre estes quadros, a DA surge mais precocemente, marcando uma das primeiras manifestações de atopia. Evidências sugerem que metade daqueles que desenvolveram a doença antes dos 2 anos de idade apresentarão asma nos anos subsequentes<sup>3</sup>.

Apesar da importância dos fatores genéticos na patogênese da DA, estes não são suficientes para explicar as variáveis prevalências entre diferentes localidades. A interação entre fatores genéticos predisponentes e fatores ambientais e/ou exacerbantes têm sido apontada como potencial determinante<sup>14</sup>.

Além dos fatores externos já presentes nos critérios de Ranifin e Rajka (lá, produtos químicos e alimentos), outros fatores ambientais são reconhecidos como de risco para exacerbação da DA, como irritantes, pruritógenos, fatores climáticos severos, poluentes transportados pelo ar, contato com animais e tabagismo ou exposição à fumaça<sup>5,15</sup>. Nesse estudo, investigou-se o contato com tabagismo e animais, sendo 4 pacientes tabagistas, e 13 possuíam contato com animais domésticos.

Todos os participantes possuíam os 3 critérios maiores de Ranifin e Rajka.<sup>5</sup> Nossos pacientes apresentaram em média 11 critérios menores, situação também observada em outro estudo semelhante e com uma amostra mais expressiva (n=481), em que 71,7% dos pacientes possuíam os 4 critérios maiores, e 72,6% destes tinham mais de 10 critérios menores<sup>16</sup>.

Lamentavelmente, a literatura científica carece de estudos que delineiam os aspectos clínicos de pacientes com DA no Brasil, especialmente na região sul. Considerando a heterogeneidade da doença, tal aspecto foi determinante para a elaboração do presente estudo.

Um estudo polonês com 481 pacientes, os critérios menores mais frequentes foram xerose cutânea (85,2%), dermografismo branco (84,2%), dermatite inespecífica de mãos e pés (81,9%) e pregas de Dennie-Morgan (78,1%)<sup>16</sup>. Outra pesquisa semelhante da Suíça (n=105), demonstrou que os mais frequentes foram intolerância à lá (77,9%), pregas anteriores de pescoço (51,4%), queilite e pregas de Dennie-Morgan (50,5%)<sup>17</sup>.

Uma revisão sistemática de 101 estudos de todo o mundo acerca do assunto sugeriu que os critérios menores mais frequentes são: xerose cutânea (73%), curso influenciado por fatores emocionais (60%), início em idade precoce (57%) e hiper-reactividade cutânea (56%)<sup>18</sup>.

Alguns destes critérios foram também observados mais frequentemente por nós, como intolerância à lá (95%), curso influenciado por fatores emocionais (95%), e dermatite de mãos e pés (70%). Porém outros sinais foram observados mais frequentemente do que os refe-

ridos estudos: prurido quando transpira (70%), escurecimento periorbital (65%), intolerância a produtos químicos (65%) e tendência a infecções cutâneas (60%).

Estes achados nos levam a reafirmar que a DA é uma doença de morfologia bastante heterogênea, e que seu fenótipo pode diferir em diferentes regiões e de acordo com as características dos pacientes. Tal fato demonstra a importância de conhecer os pacientes específicos de cada local, pois algumas características podem aumentar o valor diagnóstico para a doença<sup>16</sup>.

Quanto à análise dos impactos na QdV, a partir do DLQI-BRA, o *score* médio foi de 8,35 (mediana: 7,5;  $\sigma$ : 6,88). Contudo, como os participantes do estudo já estavam em tratamento da DA, é possível que haja um fator de confusão frente aos *scores* obtidos. Isso porque estes podem estar falsamente diminuídos devido ao tratamento. Todos os participantes faziam uso de alguma medicação sistêmica voltada para o tratamento de DA.

Apesar disso, o escore obtido no presente estudo se assemelham a outros estudos da literatura (Tabela 3). Um estudo de Holm et al.<sup>19</sup>, com 296 participantes, apontou o escore médio obtido de 9,79, mediana de 9 e desvio padrão ( $\sigma$ ) de 6,2. Outro estudo de Kim et al.<sup>8</sup> apontou média de 10,7 e desvio padrão ( $\sigma$ ) de 7,9.

TABELA 3. SCORES MÉDIO E DESVIO PADRÃO ( $\Sigma$ ) OBTIDOS POR PERGUNTA A PARTIR DA APLICAÇÃO DO DLQI-BRA EM COMPARAÇÃO AO ESTUDO DE HOLM ET AL. (2016) E DE KIM ET AL (2012).

PERGUNTA	DLQI-BRA scores	DLQI score por Holm et al (2016)	DLQI score por Kim et al (2012)
	(n = 20)	(n = 296)	(n = 147)
	MÉDIA ( $\Sigma$ )	MÉDIA ( $\Sigma$ )	MÉDIA ( $\Sigma$ )
Coceira	1,55 (1,09)*	1,8 (0,8)*	1,7 (0,9)*
Constrangimento	1,20 (1,32)*	1,3 (1,9)*	1,9 (1,0)*
Shopping/Jardina-gem/Casa	0,85 (1,26)	0,9 (0,9)	1,0 (1,0)
Roupas	1,10 (1,07)*	1,3 (1,1)*	1,2 (1,1)
Social/Lazer	0,85 (1,26)	1,0 (1,0)	1,2 (1,0)
Esportes	0,70 (0,92)	0,9 (1,0)	1,1 (1,0)
Trabalho/Estudo	0,6 (1,23)	0,7 (0,9)	1,6 (0,7)*
Parceiros/Amigos Próximos/Parentes	0,37 (0,80)	0,7 (0,9)	0,8 (0,9)
Dificuldades sexuais	0,25 (0,63)	0,5 (0,9)	0,5 (0,8)
Tratamento	0,50 (0,88)	0,7 (0,8)	0,9 (1,0)
Total	8,35 (6,88)	9,8 (6,2)	10,7 (7,9)

FONTE: OS AUTORES.

NOTA: \* SIGNIFICA OS TRÊS MAIORES IMPACTANTES OBSERVADOS EM CADA UM DOS TRÊS ESTUDOS

Para fins de comparação, o DLQI também permite avaliar uma resposta frente a uma abordagem terapêutica. Por exemplo, um estudo realizado por Oosterhav en et al.<sup>20</sup>, com 47 participantes com DA em tratamen-

to com Dupilumab, um *score* médio pelo DLQI de 12,0 foi apontado.

Quando analisadas as perguntas presentes no DLQI-BRA individualmente, a de aparente maior impacto foi sobre coceira. Frente a pergunta 1, 80% demonstraram existir algum impacto da coceira na QdV, dividido entre 25% para realmente muito, 25% para muito e 30% para pouco. O escore médio obtido nesta pergunta foi de  $1,55 \pm 1,1$ .

Este dado se aproxima aos relatados no estudo realizado por Holm et al.<sup>19</sup>, onde o maior incômodo foi a coceira ( $1,8 \pm 0,8$ ). Já no estudo de Kim et al.<sup>8</sup>, com 147 adultos acima de 16 anos, a coceira ( $1,7 \pm 0,9$ ) foi o segundo maior impacto na QdV.

No presente estudo, a segunda pergunta com maior escore foi constrangimento ( $1,20 \pm 1,32$ ), seguida por roupas ( $1,10 \pm 1,07$ ). No estudo de Holm et al.<sup>19</sup>, o padrão foi semelhante, sendo o segundo maior impacto roupas, seguido pelo constrangimento, apontado uma possível concordância entre os estudos. No estudo de Kim et al.<sup>8</sup>, o constrangimento ( $1,9 \pm 0,9$ ) foi apontado como principal fator de impacto na QdV.

Apesar da influência no uso das roupas ( $1,2 \pm 1,1$ ), neste estudo, não consistiu entre os três maiores impactantes, os seus escores se aproximam do presente estudo e do de Holm et al<sup>19</sup>.

Curiosamente, Kim et al.<sup>8</sup> apontou em seu estudo grande influência da DA no trabalho e nos estudos ( $1,6 \pm 0,7$ ). Apesar do escore não ser expressivo no presente estudo, a DA é responsável por grande impacto econômico. Os custos totais são difíceis de mensurar, mas incluem prescrições, visitas ao médico, custo hospitalar e com emergências. Além de custos indiretos, seja por presenteísmo (diminuição da produtividade no trabalho) ou por absenteísmo (faltas ao trabalho)<sup>21</sup>.

Nos três estudos também é possível observar que o menor impacto sobre a QdV dos indivíduos foram as dificuldades sexuais, com escore deste estudo ( $0,25 \pm 0,63$ ) *versus* ( $0,5 \pm 0,9$ ) de Holm et al.<sup>19</sup> *versus* ( $0,5 \pm 0,8$ ) de Kim et al.<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

No presente estudo, é possível apontar diversas limitações. Um número reduzido de pacientes não nos permite afirmar se os sinais mais frequentemente observados possuem um valor diagnóstico maior, por isso foi feita somente a análise descritiva dos dados. Também seria importante a graduação da gravidade dos participantes da amostra, uma vez que quadros mais graves podem impactar mais em aspectos da QdV.

Além disso, é possível notar na literatura, uma carência de estudos científicos nacionais com desenho semelhante. Neste estudo, comparou-se os resultados com estudos de outras nacionalidades, cuja cultura pode ter influência nos aspectos da QdV dos indivíduos.

O atual estudo mostrou que o constrangimento, a sintomatologia da doença e a influência no uso de roupas que possam esconder ou irritar menos as lesões são os que impactam mais na QdV destes pacientes.

Notou-se que o perfil típico dos pacientes portadores de DA no serviço consiste em adultos jovens, com o início dos sintomas na infância e adolescência, com história familiar e pessoal positiva para doenças atópicas, com lesões típicas, pruriginosas e recidivantes, e com riqueza de outros achados cutâneos e não cutâneos, principalmente o curso influenciado por fatores emocionais e a intolerância à lá.

Conclui-se que são necessários estudos regionais mais expressivos que caracterizem o quadro fenotípico de adultos com DA. Uma melhor compreensão do quadro clínico dos pacientes pode acrescentar à uma terapêutica mais individualizada e efetiva. Ademais, com uma amostra maior poderíamos inferir dados mais confiáveis e realizar uma análise mais profunda do impacto da DA na QdV. De maneira geral, mostra-se importante a abordagem da QdV no atendimento de pacientes com DA.

Vicente Filho V, Staats AC, Mukai MM. Evaluation of the Quality of Life and Prevalence of Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis in Patients Attended in a Tertiary Hospital in Southern Brazil Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):19-25.

**ABSTRACT** - Characterized by dry, itchy skin, erythematous plaques and papules and lichenification, atopic dermatitis (AD) causes pain and has a great impact on patients' quality of life (QoL). Importantly prevalent worldwide, it manifests itself differently in different groups and local research is needed to assess the pattern of regional involvement. The objectives of this study are to trace the phenotypic profile and evaluate the impacts of AD on QoL in patients at a Tertiary Hospital, a reference in Paraná. Of 28 invited participants, 20 underwent clinical evaluation plus the application of the Dermatology Life Quality Index. The descriptive analysis showed the symptoms, embarrassment and use of clothes as the most impactful in QoL. They consisted of young adults, with symptoms beginning in childhood and adolescence and a family and personal history of atopic diseases. The lesions were typical, itchy and recurrent, and other skin and non-skin findings, such as the influence of emotional factors and intolerance to wool.

**KEYWORDS** - Atopic Dermatitis, Quality of Life, Diagnosis Criteria.

## REFERÊNCIAS

1. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et. al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jan;103(1 Pt 1):125-38.
2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360.. Erratum in: *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):758.
3. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019 Sep 2;32(9):606-613.
4. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Aug;105(2):99-106; quiz 107-9, 117.
5. Hanifin JM; Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980;44:7
6. Vakharia PP, Chopra R, Silverberg JI. Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb;19(1):15-22.
7. Chamlin SL, Frieden IJ, Williams ML, Chren MM. Effects of atopic dermatitis on young American children and their families. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):607-11.
8. Kim DH, Li K, Seo SJ, et al. Quality of life and disease severity are correlated in patients with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci*. 2012;27(11):1327-1332.
9. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210-6.
10. Martins, Gladys Aires, Arruda, Lucia, & Mugnaini, Aline Schaefer Buerger. (2004). Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 79(5), 521-535.
11. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88
12. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1526-1532.e7.
13. Orfali, RL, Shimizu, MM, Takaoka, R, Zaniboni, MC., Ishizaki, AS, Costa, AA, et.al. Valéria. (2013). Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological considerations. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(3), 270-275.
14. Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria . *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(2):131-156
15. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jan;13(1):15-26.
16. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Gałecki W, Racza A, Szmurł o A. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 1994;189(1):41-6.
17. Mevorah B, Frenk E, Wietlisbach V, Carrel CF. Minor clinical features of atopic dermatitis. Evaluation of their diagnostic significance. *Dermatologica*. 1988;177(6):360-4.
18. Yew YW, Thyssen JP, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):390-401.
19. Holm JG, Agner T, Clausen MI, Thomsen SF. Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct;30(10):1760-1767.
20. Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schutteelaar MLA. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol*. 2019 Aug;46(8):680-685
21. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol*. 2017 Jan;137(1):26-30.

## MARCAÇÃO IMUNOISTOQUÍMICA DE CDX2 E Ki67 NO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO.

### *CDX2 AND Ki67 IMMUNOHISTOCHEMISTRY MARKING IN GASTRIC ADENOCARCINOMA.*

Luiza do Prado **ESCUCIATTO**<sup>1</sup>, Ana Cristina Lira **SOBRAL**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1584

Escuciatto LP, Sobral ACL. Marcação Imunoistoquímica de CDX2 e Ki67 no Adenocarcinoma Gástrico. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):35-39.

**RESUMO** - Introdução: A proteína CDX2 é um fator de transcrição específico do intestino, que está presente no tecido gástrico apenas quando há uma metaplasia intestinal. A metaplasia intestinal é uma lesão precursora do adenocarcinoma gástrico. O Ki67 é um biomarcador de proliferação celular. Objetivo: Verificar a presença da proteína CDX2 no adenocarcinoma gástrico. Comparar a expressão da CDX2 entre os diferentes graus de diferenciação e entre os níveis de proliferação celular. Método: A partir de 62 blocos histológicos contendo amostras de adenocarcinoma gástricos (4 bem diferenciados, 30 moderadamente diferenciados e 28 pouco diferenciados), foi feita a construção de blocos multi amostrais (TMA). Procedeu-se a marcação imunoistoquímica com os anticorpos escolhidos e realizou-se a leitura da área positiva imunocoradas. Resultados: 31 amostras foram positivas para a CDX2 e 31 negativas, sem diferença significativa entre os graus de diferenciação ( $p = 0,576$ ). 38 amostras foram classificadas como de baixo grau de proliferação celular e 24 como de alto grau. Não houve diferença estatística de grau de proliferação celular entre os graus de diferenciação ( $p = 0,676$ ). O grau de proliferação celular variou dependendo da expressão da CDX2 ( $p = 0,036$ ). Conclusão: A expressão da proteína CDX2 esteve presente em 50% dos adenocarcinomas gástricos. Não houve diferença estatística da expressão do CDX2 entre os graus de diferenciação do adenocarcinoma gástrico. A proliferação celular variou dependendo da expressão da CDX2, havendo um maior nível de proliferação celular nas amostras que apresentaram expressão positiva para CDX2.

**DESCRITORES** - Adenocarcinoma gástrico, CDX2, Ki67, Imunoistoquímica.

### INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma gástrico é uma das neoplasias que atinge o tecido gástrico. Este é o principal tipo de câncer que se desenvolve nesse órgão. O carcinoma gástrico tem apresentado uma queda gradual em sua incidência, fato explicado principalmente pela diminuição na incidência da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*<sup>(1)</sup>. Apesar disso, ainda é a terceira causa de óbito relacionada com câncer em todo o mundo<sup>(2)</sup>.

O adenocarcinoma gástrico apresenta uma classificação de Lauren e uma classificação segundo a OMS. A classificação de Lauren leva em conta a histologia do tumor, dividindo-o em tipos intestinais, que apresenta uma estrutura glandular definida, e difuso, que possui células ou emaranhados de

células distribuído pelo tecido gástrico<sup>(3)</sup>. Já a classificação segundo a OMS considera características morfológicas do tumor, separando em tipos papilar, tubular, mucinoso e carcinoma em anel de sinete<sup>(4)</sup>.

A infecção crônica pelo *H. pylori* pode gerar metaplasia intestinal, que é uma alteração patológica frequentemente precursora do adenocarcinoma gástrico. A metaplasia intestinal é causada em parte pela indução da expressão da proteína *caudal-related homeobox 2* (CDX2), que é uma proteína fator de transcrição específica do tecido intestinal<sup>(5)</sup>.

O mecanismo que gera a expressão do CDX2 no estômago e a consequente diferenciação intestinal ainda não está elucidado. Contudo, foi demonstrado que a expressão do CDX2 em células gástricas é suficiente para gerar uma extensa metaplasia intestinal da mucosa gástrica<sup>(6)</sup>. A metaplasia intes-

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie.

1 - Médica pela Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

2 - Mestre em Ciência da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Especialista em Anatomia Patológica e Citológia pela Sociedade Brasileira de Patologia. Médica pela Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

tinal, associada com gastrite crônica, tem sido referida como a principal precursora do desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico. Dessa forma, a proteína CDX2 tem um papel importante como um marcador sensível para predizer o desenvolvimento do adenocarcinoma<sup>(7)</sup>. Porém, no adenocarcinoma intestinal a CDX2 parece apresentar um papel protetivo<sup>(8)</sup>.

A Ki67 é um biomarcador de proliferação celular. É produzida no início do processo de proliferação celular e é expressa em todas as fases do ciclo celular, com exceção da fase G0. A correlação entre a Ki67 e o prognóstico do adenocarcinoma gástrico ainda é contraditória a literatura<sup>(9)</sup>.

O objetivo do nosso estudo foi observar se existe uma correlação entre o nível de diferenciação tumoral do adenocarcinoma gástrico e a expressão tumoral das proteínas CDX2 e Ki67.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Para realizar a imunoistoquímica, foram utilizados blocos de parafina contendo amostras coletadas por meio de biópsias gástricas feitas durante gastrectomias por adenocarcinoma gástrico ou durante endoscopia digestiva alta em pacientes do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Foram selecionadas amostras de todos os graus de diferenciação do adenocarcinoma gástrico tanto do tipo intestinal como do tipo difuso, segundo a classificação de Lauren.

Os critérios de inclusão foram anatomo-patológicos de gastrectomias e de biópsias de endoscopia digestiva alta que apresentavam o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico. Foram excluídas da pesquisa amostras histopatológicas que possuíam áreas de necrose ou de hemorragia que impediram a realização da imunoistoquímica.

Cada amostra teve sua lâmina analisada e foi selecionada uma região de área amostral para a confecção de blocos teciduais multiamostrais ou TMAs (*tissue microarrays*). As áreas selecionadas foram extraídas do bloco-doador em cilindros e posteriormente foram incluídas em um novo bloco de parafina, permitindo que várias amostras estivessem presentes em uma mesma lâmina. As amostras foram identificadas segundo as suas ordens de inclusão, conforme um mapa tipo cartesiano.

Foram selecionadas 73 amostras de biópsias de adenocarcinoma gástrico. Contudo, 11 foram excluídas por não possuir informações necessárias ou por atenderem aos critérios de exclusão, restando 62 amostras. Desses amostras, 4 foram classificados pelo patologista quanto ao grau de diferenciação como adenocarcinoma gástrico bem diferenciado, 30 como moderadamente diferenciado e 28 como pouco diferenciado.

As expressões da CDX2 e da Ki67 foram avaliadas pelo método de imunoistoquímica. As lâminas histológicas contendo as amostras de biópsias feitas pelo método TMA foram desparafinadas e reidratadas. Pri-

meiramente elas foram bloqueadas pela lavagem e incubação com bloqueador de peroxidase. Posteriormente foram incubadas com uma solução contendo o anticorpo anti-CDX2 ou o anti-Ki67. Após isso, as lâminas foram incubadas em uma solução com o anticorpo secundário, que apresentou uma coloração ao reagir com um produtor ativador. Essas lâminas foram posteriormente analisadas e a expressão do CDX2 e do Ki67 foram comparadas entre os diversos níveis de diferenciação do adenocarcinoma gástrico.

A expressão da CDX2 foi classificada como positiva, quando havia coloração nuclear ou citoplasmática após a imunoistoquímica, ou como negativa, quando não havia nenhuma coloração pela imunoistoquímica no tecido tumoral.

O grau proliferação celular foi dado pela expressão do Ki67. As amostras foram classificadas como de baixo grau de proliferação celular, quando a porcentagem de células expressando o Ki67 foi menor que 10%, ou como de alto grau de proliferação celular, quando a porcentagem foi maior ou igual à 10%.

Os dados obtidos pela análise da imunoistoquímica foram organizados e planilhados com a ajuda do programa Excel (Microsoft - Office). Foi utilizado o software Minitab 18 para auxiliar na análise estatística. O teste qui-quadrado foi utilizado para verificar a existência de significância estatística na comparação entre grupos com fatores descritivos. Para analisar a variação de idade, que é uma variável contínua com distribuição normal, foi utilizado o teste ANOVA com um fator e foi utilizado o teste de comparações emparelhadas de Turkey para identificar quais grupos apresentavam diferença estatística. Foi adotado um valor-p de 0,05 para indicar significância estatística.

O projeto foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa humana CEP/SEB sob o número do parecer 2.270.585.

O material com as informações permaneceu guardado sob a responsabilidade dos próprios pesquisadores, com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade.

## RESULTADOS

21 amostras (33,8%) eram de pacientes femininos e 41 (66,2%) de pacientes masculinos. Entre os adenocarcinomas bem diferenciados, houve uma distribuição igual com relação ao gênero (2 masculinos e 2 femininos). Nos moderadamente diferenciados, tiveram 10 amostras de pacientes femininos para 20 de pacientes masculinos. Seguindo uma proporção semelhante, no grupo dos adenocarcinomas pouco diferenciados, 9 eram de pacientes femininos e 19 de pacientes masculinos. Não havendo diferença significativa entre os grupos (valor-p = 0,777).

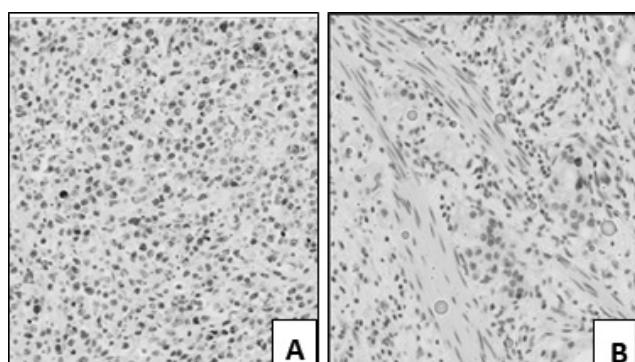
A média de idade apresentada pelos pacientes foi de 67,39 anos com um desvio padrão de 13,54 anos. Quando comparada as médias de idade entre os di-

ferentes graus de diferenciação, foi constatado que a média de idade do grupo moderadamente diferenciado (72,47) foi significativamente superior à média de idade do grupo pouco diferenciado (62,54), com um valor-p de 0,01.

Com relação ao nível de expressão da CDX2, 31 amostras foram positivas e 31 foram negativas. Quando cruzadas com o grau de diferenciação das amostras, a expressão da CDX2 foi positiva em 2 amostras bem diferenciadas, em 17 amostras moderadamente diferenciadas e em 12 amostras pouco diferenciadas. Não houve diferença estatística da expressão do CDX2 entre os três grupos de grau de diferenciação (valor-p = 0,576).

A figura 1 mostra exemplo de tecidos de adenocarcinoma gástrico que sofreram a marcação pela Ki67. Na figura 1A está presente um tecido que apresenta grande grau de proliferação celular, possuindo uma grande quantidade de células marcadas pela Ki67. Já na figura 1B, é demonstrado um tecido que apresenta pouca expressão da Ki67, tendo um baixo grau de proliferação celular.

FIGURA 1 – TECIDO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO MARCA-DO PELA KI67



FONTE: O AUTOR (2018).

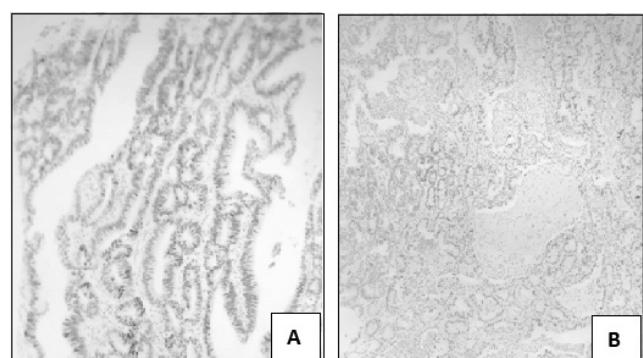
LEGENDA: 1A: TECIDO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO COM ALTO GRAU DE PROLIFERAÇÃO CELULAR

1B: TECIDO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO COM BAIXO GRAU DE PROLIFERAÇÃO CELULAR

Na avaliação da proliferação celular, dada pela expressão do Ki67, 38 amostras foram classificadas como de baixo grau, e 24 como de alto grau. Quando relacionada com os graus de diferenciação, apresentaram alto grau de proliferação 2 amostras bem diferenciadas, 10 moderadamente diferenciadas e 12 pouco diferenciadas. Não houve diferença estatística do grau de proliferação celular entre os três graus de diferenciação (valor-p = 0,676).

Na figura 2 estão presentes dois exemplos de tecidos de adenocarcinoma gástrico após a marcação da CDX2. Na figura 2A está exemplificado um adenocarcinoma gástrico que apresentou positividade para a expressão da CDX2. Já na figura 2B está presente um tecido que foi negativo para a expressão da CDX2.

FIGURA 2 – TECIDO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO MARCA-DO PELA CDX2



FONTE: O AUTOR (2018).

LEGENDA: 1A: TECIDO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO COM EXPRESSÃO POSITIVA PARA A PROTEÍNA CDX2 / 1B: TECIDO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO COM EXPRESSÃO NEGATIVA PARA A PROTEÍNA CDX2

Foi comparado também a expressão da CDX2 com o grau de proliferação celular. Dos 31 casos em que a expressão da CDX2 era negativa, 23 apresentavam um nível de proliferação celular baixo, e 8 um nível de proliferação alto. Dos 31 casos que possuíam uma expressão da CDX2 positiva, 15 tinham alto nível de proliferação celular e 16, baixo nível. Houve um maior nível de proliferação celular nas amostras que apresentaram expressão positiva para CDX2 (valor-p = 0,036).

## DISCUSSÃO

Foram analisadas 62 amostras de adenocarcinomas gástricos, sendo que a maioria das biopsias eram de pacientes com adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado (48%) ou pouco diferenciado (45%). O adenocarcinoma gástrico inicialmente não apresenta nenhum sintoma específico, o que pode fazer com que haja um retardo no diagnóstico desse tumor, sendo encontrado apenas quando já está em um estágio mais avançado<sup>(10)</sup>.

A proporção entre homens e mulheres dos pacientes selecionados no presente estudo (66,2% homens e 33,8% mulheres) foi semelhante ao relatado na literatura. Na publicação “Cancer Statistics, 2019” publicado no CA: A Cancer Journal for Clinicians, a estimativa de novos casos de câncer gástrico para 2019 nos Estados Unidos era de 17,230 (62,6%) novos caso em homens e de 10,280 (37,4%) em mulheres<sup>(11)</sup>. Em 2008, a taxa de casos de câncer gástrico em homens no mundo foi de duas a três vezes superior do que a das mulheres<sup>(11)</sup>.

A incidência de adenocarcinoma gástrico aumenta progressivamente conforme a idade. Durante o período entre 2011 e 2015, a média de idade de diagnóstico do câncer gástrico nos Estados Unidos foi de 68 anos<sup>(12)</sup>. O que é compatível com os achados desse estudo, que obteve uma média de idade dos pacientes de 67,39 anos.

Os resultados obtidos no presente estudo com relação à expressão da proteína CDX2 entre os diferentes graus de diferenciação foram diferentes dos resultados apresentados na literatura. Em artigos publicados anteriormente, a expressão da proteína CDX2 diminui conforme a indiferenciação do adenocarcinoma gástrico, sinalizando um fator de proteção para a malignização desse tipo de câncer<sup>(13, 14, 15, 16)</sup>. Contudo, no nosso estudo não houve diferença estatística da expressão da CDX2 entre os grupos de diferenciação.

Em relação ao grau de proliferação celular, dado pela expressão da Ki67, nesse estudo não foi obtido diferença estatística quando comparado aos diferentes graus de diferenciação. Esse dado não difere do estudo feito por Li e colaboradores (2015), que obteve como resultado que o grau de proliferação celular não possui diferença significativa conforme o grau de diferenciação de adenocarcinoma gástricos, apenas com relação ao tamanho do tumor<sup>(9)</sup>.

Quando o grau de proliferação celular das amostras foi comparado entre os grupos de expressão da CDX2, nosso estudo obteve resultados opostos ao apresentado na literatura. Seno e colaboradores (2002) constataram que amostras que possuíam adenocarcino-

mas gástricos positivos para a CDX2, apresentavam uma taxa de expressão da proteína Ki67 significativamente mais baixa<sup>(15)</sup>. Contudo, nesse presente estudo houve um maior nível de proliferação celular nas amostras que apresentaram expressão positiva para CDX2. Essa divergência talvez seja explicada pelo fato de o presente estudo ter apresentado uma escassez de amostras do grau de diferenciação bem diferenciado, podendo ter gerado um viés na comparação da expressão das proteínas estudadas.

## CONCLUSÃO

No presente estudo a expressão da proteína CDX2 esteve presente em 50% dos adenocarcinomas gástricos. Não houve diferença estatística da expressão do CDX2 entre os três graus de diferenciação do adenocarcinoma gástrico. O grau de proliferação celular variou dependendo da expressão da CDX2, havendo um maior nível de proliferação celular nas amostras que apresentaram expressão positiva para CDX2. A escassez de amostras bem diferenciadas pode ter influenciado nesses resultados, necessitando-se de novos estudos sobre esse tema.

---

Escuiciatto LP, Sobral ACL. CDX2 And Ki67 Immunohistochemistry Marking in Gastric Adenocarcinoma. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):26-30.

**ABSTRACT** - Background: CDX2 protein is an intestinal specific transcription factor that is present in the gastric tissue only when there is intestinal metaplasia. Intestinal metaplasia is a gastric adenocarcinoma precursor injury. Ki67 is a cell proliferation biomarker. Objective: Verify the presence of CDX2 protein in gastric adenocarcinoma. Compare the CDX2 expression between the differentiation degree groups and between the cell proliferation degrees. Methods: It was collected 62 paraffin blocks containing the gastric adenocarcinoma samples (4 well differentiated adenocarcinoma, 30 moderately differentiated and 28 poorly differentiated). It was made the tissue microarrays blocks (TMA), so it was proceeded to immunohistochemical staining with the anti-CDX2 and the anti-Ki67 antibodies and it was accomplished the read of the positive immune-stained area. Results: 31 samples were positive for CDX2 expression, and 31 were negative. There was no statistical difference of the CDX2 expression between the differentiation degree groups ( $p = 0.576$ ). 38 samples were classified as low degree of cell proliferation and 24 as high degree. There was no statistical difference of the cell proliferation degree between the differentiation degree groups ( $p = 0.676$ ). The degree of cell proliferation ranged depending on the CDX2 expression ( $p = 0.036$ ). Conclusion: Protein CDX2 expression was observed in 50% of gastric adenocarcinoma samples. There was no statistical difference of the CDX2 expression between the differentiation degree groups. The cell proliferation ranged depending of CDX2 expression, with a higher index of cell proliferation in the positive CDX2 expression samples.

**KEYWORDS** - Gastric adenocarcinoma, CDX2, Ki67, Immunohistochemical.

---

## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin*. 2019; 69(1):7-34. PubMed PMID: 30620402
2. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(5): 700-13. PubMed PMID: 24618998
3. Flucke U, Mönig SP, Baldus SE, et al. Differences between Biopsy- or Specimen-related Laurén and World Health Organization Classification in Gastric Cancer. *World J. Surg*. 2002; 26 : 137-140. PubMed PMID: 11865338
4. Bosman FT. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2010; 417
5. Asano N, Imatani A, Watanabe T, et al. Cdx2 Expression and Intestinal Metaplasia Induced by *H. pylori* Infection of Gastric Cells Is Regulated by NOD1-Mediated Innate Immune Responses. *Cancer Res*. 2016; 76(5): 1135 – 1145. PubMed PMID: 26759244
6. Mutoh H, Hakamata Y, Sato K, et al. Conversion of gastric mucosa to intestinal metaplasia in Cdx2-expressing transgenic mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2002; 294, 470-479. PubMed PMID: 12051735

7. SandhyaS,MathewSF,JishaKT.Expression of CDX2 protein in gastric mucosa with intestinal metaplasia and gastric carcinoma. Indian Journal of Pathology and Oncology. 2015; 2(3): 150-157. DOI: 10.5958/2394-6792.2015.00008.3
8. Kaimaktschiev V, Srivastava A, Kim GH, et al. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. Modern Pathology. 2004; 17: 1392-99. PubMed PMID: 15820687
9. Li N, Deng W, Ma J, et al. Prognostic evaluation of Nanog, Oct4, Sox2, PCNA, Ki67 and E-cadherin expression in gastric cancer. Med Oncol. 2015; 32: 433. PubMed PMID: 25491144
10. Dicken B J Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric Adenocarcinoma: Review and Considerations for Future Directions. Annals of Surgery. 2005; 241(1): 27-39. PubMed PMID: 15621988
11. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 2010; 127: 2893-917. PubMed PMID: 21351269
12. Liu Q , Teh M, Ito K, Shah N, Ito Y, Yeoh KG. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer. Modern Pathology. 2007; 20: 1286-1297. PubMed PMID: 17906616
13. Bai Y , Akiyama Y, Nagasaki H,et al. Distinct Expression of CDX2 and GATA4/5, Development□Related Genes, in Human Gastric Cancer Cell Lines. Mol. Carcinog. 2000; 28: 184-188. PubMed PMID: 10942535
14. Seno H, Oshima M, Taniguchi MA, et al. CDX2 expression in the stomach with intestinal metaplasia and intestinal-type cancer: Prognostic implications. International Journal of Oncology. 2002; 21(4): 769-774. PubMed PMID: 12239615
15. Mizoshita T, Tsukamoto T, Nakanishi H, et al. Expression of Cdx2 and the phenotype of advanced gastric cancers: relationship with prognosis. J Cancer Res Clin Oncol. 2003; 129(12): 727-734. PubMed PMID: 14557879

## AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E METABÓLICA APÓS BYPASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX HÁ MAIS DE DOIS ANOS.

### *NUTRITIONAL AND METABOLIC EVALUATION AFTER TWO YEARS ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS.*

Marcelo DAHLE<sup>1</sup>, Allan ZARPELON<sup>1</sup>, Juan FILGUEIRAS<sup>1</sup>, Andre Vitor SOUZA<sup>1</sup>, Ana Laura SCHUMACHER<sup>2</sup>, Rodrigo STROBEL<sup>1</sup>, Carolina GONÇALVES<sup>1</sup>, Luiz Henrique FURLAN<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1585

Dahle M, Zarpelon A, Filgueiras J, Souza AV, Schumacher AL, Strobel R, Gonçalves C, Furlan LH. Avaliação Nutricional e Metabólica após Bypass Gástrico em Y-De-Roux há Mais de Dois Anos. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):31-35.

**RESUMO** - Objetivo: Descrever a influência da cirurgia bariátrica por bypass gástrico em Y-de-Roux no estado nutricional e metabólico e comparar com resultados de outras pesquisas. Métodos: 214 prontuários foram analisados retrospectivamente - os dados contemplaram pacientes submetidos a cirurgia bariátrica bypass gástrico em Y-de-Roux com tempo de pós-operatório entre 2 e 4 anos. Os parâmetros laboratoriais coletados foram hemoglobina, ferritina, ácido fólico, TSH, albumina, PTH, vitamina B12, vitamina D e zinco. Comparou-se os períodos pré e pós-operatório através de média ± desvio-padrão, determinando se tais parâmetros estavam adequados ou deficitários, de acordo com seus valores de referência. Foi considerado um nível de significância de  $p < 0,05$ . Resultados: Verificou-se aumento da média no período pós-operatório dos parâmetros de albumina (4,26 para 4,37;  $p < 0,001$ ), PTH (44,6 para 49,8;  $p = 0,101$ ), vitamina B12 (427 para 537;  $p = 0,128$ ) e vitamina D (23,3 para 27,6;  $p = 0,012$ ). Por outro lado, os valores médios que reduziram foram hemoglobina (13,8 para 12,9;  $p < 0,001$ ), ferritina (165 para 68,9;  $p < 0,001$ ), ácido fólico (12,4 para 12,2;  $p = 0,540$ ), TSH (2,53 para 2,24;  $p < 0,001$ ) e zinco (98,5 para 93,1;  $p = 0,016$ ). Conclusões: Houve piora nos parâmetros de hemoglobina, ferritina e zinco, enquanto os valores de TSH, albumina e vitamina D melhoraram quando comparados às médias de pré-operatório (vitamina B12, ácido fólico e PTH não apresentam relevância estatística). O acompanhamento médico torna-se fundamental no diagnóstico e correção de possíveis deficiências metabólicas e nutricionais relacionadas a cirurgia.

**DESCRITORES** - Cirurgia Bariátrica. Estado nutricional. Derivação Gástrica. Deficiências nutricionais.

### INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição clínica crônica, multifatorial, cujo tratamento envolve abordagens: nutricional, prática de atividade física, medicamentosa e cirúrgica. Um IMC entre 25 kg/m<sup>2</sup> e 29,9 kg/m<sup>2</sup> é classificado como sobrepeso e acima de 30 kg/m<sup>2</sup> considera-se obesidade, sendo dividida em grau I, II e III<sup>4</sup>. Em 2016, 39% da população mundial com idade igual ou superior a 18 anos era obesa<sup>18</sup>. As cirurgias bariátricas estão indicadas para pacientes com IMC = 40 kg/m<sup>2</sup> e para pacientes com IMC entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> na presença de uma ou mais comorbidades<sup>20</sup>. Além disso, pacientes com IMC entre 30 e 34,9 kg/m<sup>2</sup> que tenham entre 30 e 70 anos e

com diabetes tipo 2 há menos de 10 anos com refratariedade ao tratamento clínico comprovada, podem realizar a cirurgia<sup>2</sup>. As cirurgias bariátricas podem ser divididas em restritivas, disabsortivas e mistas. Nas restritivas, modifica-se apenas o estômago, com redução do espaço gástrico e consequente saciedade precoce. As técnicas disabsortivas desviam o trânsito intestinal, com consequente emagrecimento por redução absorptiva. Já as mistas são técnicas que promovem restrição gástrica associado ao desvio do trânsito intestinal<sup>20</sup>.

Entre os anos de 2012 e 2017, houve um aumento de 46,7% de cirurgias bariátricas, sendo realizadas 105.642 cirurgias em 2017 (aumento de 5,6% em relação ao ano anterior)<sup>15</sup>. Estudos demonstram

Trabalho realizado no Hospital Nossa Senhora das Graças.

1 - Universidade positivo, Curso Medicina - CURITIBA - Paraná - Brasil.

2 - Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curso Medicina - CURITIBA - Paraná - Brasil.

que alterações no estado nutricional e metabólico de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica podem aparecer em algumas semanas até anos após o procedimento, desde carências vitamínico-minerais até manifestações de desnutrição energético-proteica<sup>1,10,13</sup>.

O objetivo do estudo consiste em descrever a influência da cirurgia bariátrica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux no estado nutricional e metabólico de pacientes com tempo de pós-operatório a longo prazo, avaliando parâmetros laboratoriais.

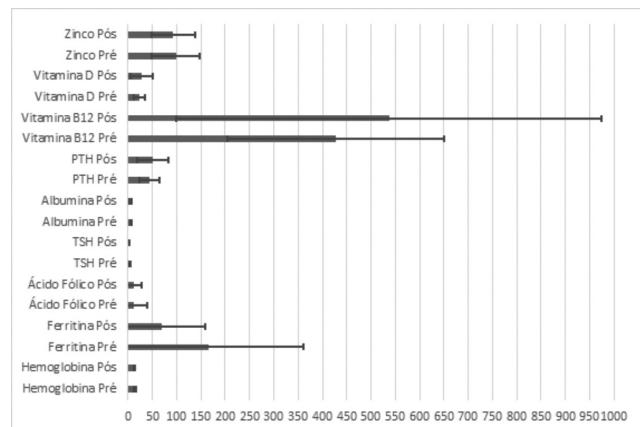
## MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo, observacional e descritivo com dados obtidos a partir de análise de prontuários médicos da clínica de obesidade localizado em Hospital privado de Curitiba - PR. Foram analisados 1563 prontuários eletrônicos entre julho de 2018 e julho de 2019, sendo selecionados 398 após aplicar os critérios de inclusão e 214 foram considerados após aplicar os critérios de exclusão. Os critérios de inclusão foram pacientes de ambos os sexos com idade acima de 18 anos, que apresentaram obesidade (IMC = 35 com comorbidades ou IMC = 40 sem sucesso ao tratamento clínico) no pré-operatório, submetidos a técnica *bypass* gástrico em *Y-de-Roux* (laparoscópica) cujo tempo de pós-operatório variasse de 2 anos e 10 meses até 4 anos incompletos. Nos critérios de exclusão, foram desconsiderados pacientes com alguma complicação cirúrgica, prontuários incompletos e que fizessem uso de alguma medicação que influenciasse a absorção de nutrientes. As seguintes variáveis foram coletadas: sexo, idade, medicamentos de uso contínuo e os níveis séricos pré e pós-operatório de hemoglobina, ferritina, vitamina B12, ácido fólico, albumina, hormônio tireoestimulante (TSH), paratormônio (PTH), zinco e vitamina D. Os pacientes foram agrupados em duas faixas etárias: < 50 anos e ≤ 50 anos e, os parâmetros foram classificados como "aumentado", "normal" ou "baixo" de acordo com os valores de referência. Quanto à análise estatística, os dados coletados foram planilhados no Excel e as análises foram feitas pelo GRAPHPAD PRISM, sendo considerado um nível de significância de 5% ( $p = 0,05$ ). As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e analisadas através de testes de qui-quadrado ou exato de Fisher conforme apropriado. Já variáveis quantitativas foram expressas como média ± desvio-padrão e analisadas segundo testes não paramétricos de Wilcoxon ou Mann-Whitney<sup>19</sup>. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Estudos Superiores Positivo Ltda sob o nº CAAE 91699018.0.0000.0093, sem necessidade de termo de consentimento.

## RESULTADOS

Neste estudo foram avaliados 214 pacientes (156 mulheres e 58 homens), cuja idade variou entre 18 anos e 63 anos, com média de idade de  $40,4 \pm 1,5$  para os homens e  $37,1 \pm 0,8$  para as mulheres. O Gráfico 1 resume as variações nas médias dos parâmetros avaliados antes e após a cirurgia.

GRÁFICO 1. MÉDIA DOS VALORES PRÉ E PÓS OPERATÓRIOS E DESVIO PADRÃO. FONTE: DADOS DA PESQUISA



Houve queda significativa nos níveis de hemoglobina entre o período pré e pós-operatório, com média e desvio padrão passando de  $13,8 \pm 1,43$  para  $12,9 \pm 1,48$  ( $p < 0,001$ ). Separando por sexo, a média no pré-operatório em mulheres foi de  $13,4 \pm 1,29$ , passando para  $12,3 \pm 1,22$  no pós-operatório ( $p < 0,001$ ); já nos homens essa redução foi menor, de  $14,9 \pm 1,24$  passou para  $14,4 \pm 1,22$  ( $p < 0,001$ ). Quando comparados os resultados dos pacientes com menos de 50 anos, a média de hemoglobina foi de  $13,7 \pm 1,46$  no pré-operatório, enquanto no pós-operatório foi de  $12,8 \pm 1,5$  ( $p < 0,001$ ). Já a média dos pacientes com mais de 50 anos no pré-operatório foi de  $14,1 \pm 1,2$  e  $13,4 \pm 1,3$ , no pós-operatório ( $p < 0,001$ ). Além disso, 25%<sup>(39)</sup> das pacientes do sexo feminino no pós-operatório apresentaram valores de hemoglobina abaixo do valor de referência. Enquanto isso, no sexo masculino esse valor foi de 63%<sup>(38)</sup>. Quanto aos valores médios de ferritina, foi observada redução de  $165 \pm 197$  para  $68,9 \pm 89,7$  ( $p < 0,001$ ) entre o período antes e depois do procedimento cirúrgico. O grupo das mulheres passou de  $102 \pm 106$  para  $42,8 \pm 56,3$  ( $p < 0,001$ ) e o grupo dos homens reduziu de  $337 \pm 273$  para  $141 \pm 121$  ( $p < 0,001$ ). Quando comparados os resultados dos pacientes com menos de 50 anos, a média de ferritina foi de  $165 \pm 209$  no pré-operatório, enquanto no pós-operatório foi de  $61,1 \pm 84,6$  ( $p < 0,001$ ). Já a média dos pacientes com mais de 50 anos no pré-operatório foi de  $167 \pm 106$  e  $114 \pm 105$  no pós-operatório ( $p = 0,016$ ). Além disso, 31%<sup>(47)</sup> das pacientes do sexo feminino no pós-operatório apresentaram valores de ferritina abaixo dos níveis de referência. Enquanto isso, no sexo masculino esse valor foi de 34%<sup>(21)</sup>.

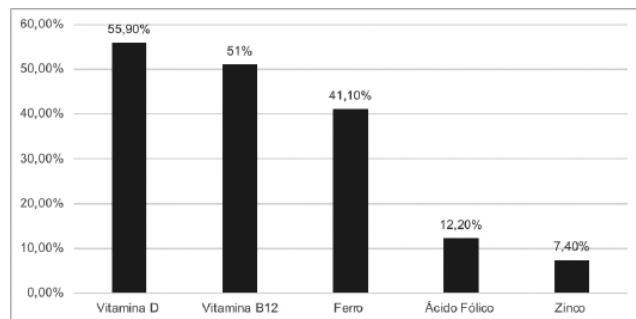
Os valores de ácido fólico apresentaram uma leve tendência de redução se comparados os períodos pré e pós- operatório, porém sem significância estatística ( $p = 0,540$ ). A média dos valores pré foi de 12,4, enquanto nos pós foi de 12,2. Além disso, foi verificado deficiência de ácido fólico em 8% <sup>(17)</sup> dos pacientes no pós-operatório. A vitamina B12 apresentou tendência de aumento nos seus níveis séricos, sem significância estatística ( $p = 0,128$ ). Apenas 10% <sup>(20)</sup> dos pacientes estudados apresentavam hipovitaminose de B12 no pós-operatório. Os valores de vitamina D apresentaram um aumento significativo ( $p = 0,012$ ) no pós-operatório. A média antes da cirurgia era  $23,3 \pm 10,7$ , comparada com média  $27,6 \pm 22,6$  após o procedimento. De todos os pacientes avaliados, 34,2% <sup>(71)</sup> apresentaram *déficit* de vitamina D. Avaliando as faixas etárias, a média de vitamina D nos pacientes com idade menor ou igual a 50 anos no período pré-operatório foi de  $23,2 \pm 10,5$  enquanto no pós-operatório foi de  $28,1 \pm 24,3$  ( $p = 0,021$ ). Já pacientes com idade maior que 50 anos, os valores de pré e pós-operatório não variaram significativamente:  $23,9 \pm 11,9$  e  $24,9 \pm 8,85$  respectivamente,  $p = 0,319$ . Quanto aos valores de zinco, houve queda significativa ( $p = 0,016$ ) em seus níveis médios, que variaram de  $98,5 \pm 49,2$  antes da cirurgia para  $93,1 \pm 44,7$  após o procedimento. Após a cirurgia 23% <sup>(48)</sup> dos pacientes apresentaram deficiência desse micronutriente.

Os valores médios de TSH diminuíram no pós-operatório ( $2,24 \pm 1,25$ ) quando comparado com os valores de pré- operatório ( $2,53 \pm 1,5$ ) com significância estatística ( $p < 0,001$ ). Apenas 6% <sup>(14)</sup> dos pacientes apresentavam-se acima dos valores de referência no pós-operatório. Os valores médios de PTH apresentaram uma tendência de aumento no pós- operatório, porém sem significância estatística ( $p = 0,101$ ). Após a cirurgia, 33% <sup>(70)</sup> dos pacientes apresentavam PTH acima dos valores de referência. Quando a comparação é realizada em faixas etárias específicas, nos pacientes até 50 anos, os valores médios aumentaram de  $43,7 \pm 20,8$  para  $49,3 \pm 33,8$ , porém sem significância estatística ( $p = 0,136$ ). Acima de 50 anos, os valores também apresentaram uma tendência de aumento ( $48,9 \pm 19,6$  para  $52,6 \pm 19,2$ ,  $p = 0,561$ ).

Quanto a albumina, verificou-se aumento significativo nos seus níveis médios de  $4,26 \pm 0,394$  no pré-operatório para  $4,37 \pm 2,53$  no pós-operatório, com significância estatística ( $p = 0,021$ ). 1,9% <sup>(4)</sup> dos pacientes apresentaram déficit de albumina após o procedimento.

Também foram avaliadas as reposições específicas de micronutrientes e vitaminas em algum momento da pesquisa, sendo a reposição de vitamina D (55,9%) a com maior valor (Gráfico 2).

GRÁFICO 2. REPOSIÇÃO DE MICRONUTRIENTES E VITAMINAS EM PACIENTES PÓS BARIÁTRICA (%). FONTE: DADOS DA PESQUISA



## DISCUSSÃO

Os parâmetros laboratoriais avaliados se tornam relevantes devido ao risco que pacientes submetidos a cirurgia bariátrica apresentam para desenvolver deficiências metabólico-nutricionais. Isso ocorre por mecanismos como: restrição da ingesta alimentar, redução de áreas de absorção dos nutrientes, menor tempo dos nutrientes em contato com o lúmen intestinal, além de menor tolerância alimentar e a não reposição com polivitamínicos<sup>1</sup>. A má absorção de nutrientes é umas das explicações para a perda de peso alcançadas com o uso de técnicas mistas, sendo que 25% de proteína e 72% de gordura deixam de ser absorvidas (sobretudo na derivação biliopancreática)<sup>1</sup>. Por consequência, nutrientes que dependem de gordura dietética para serem absorvidos, como as vitaminas lipossolúveis (A, D e K) e o zinco, estão mais suscetíveis a uma má absorção nesse tipo de procedimento.

A hemoglobina é o principal parâmetro utilizado para definir anemia e seus níveis dependem de quantidade suficiente de vitaminas, proteínas e principalmente ferro. Portanto, a sua deficiência pode ocorrer por diversos fatores, como perda de sangue oculto (sobretudo nas mulheres em idade fértil) e absorção reduzida de compostos essenciais para o metabolismo (ácido fólico, vitamina B12, zinco e o ferro)<sup>12</sup>. Por conta desses mecanismos, a anemia é comum no período pós-operatório. Sua incidência varia de 44,8%<sup>7</sup> - 51,4%<sup>13</sup> segundo literatura revisada e os valores médios, por sua vez, variam de  $12 \pm 28$  a  $12,8 \pm 1,7$ <sup>10</sup>. Tais resultados são semelhantes ao presente estudo, no qual a anemia foi encontrada em 44% dos pacientes e a média de hemoglobina foi de  $12,9 \pm 1,48$ . O *déficit* de ferro, representado precocemente pela queda dos níveis de ferritina, pode ocorrer por dois mecanismos principais: hipocloridria gástrica e exclusão dos principais sítios de absorção (duodeno e jejuno proximal)<sup>1</sup>. Entre 2 e 3 anos de pós-operatório, 29%<sup>8</sup> a 44%<sup>13</sup> dos pacientes apresentam valores de ferritina abaixo do desejado. Apesar de ocorrer reposição de ferro em 41,1% dos casos, a ferritina apresentou tendência de queda na amostra analisada (com *déficit* em 32,5% dos pacientes), demonstrando a importância que o duodeno e

jejuno proximal exercem na absorção desse micronutriente. Tanto os valores de hemoglobina quanto de ferritina estão sujeitos a variação de acordo com o sexo e até mesmo com a faixa etária do paciente. Na presente pesquisa, após o procedimento cirúrgico, tanto homens quanto mulheres reduziram esses parâmetros (sendo a queda mais acentuada no sexo feminino). Além disso, pacientes com menos de 50 anos apresentaram valores médios menores do que aqueles com mais de 50 anos.

Quanto à vitamina B12, sua deficiência é umas das mais relacionadas ao BGYR. Contribuem para essa condição a hipocloridria gástrica, a ingestão insuficiente de alimentos ricos em vitamina B12 e a queda dos níveis de fator intrínseco<sup>11</sup>. Em um período de 3 anos, a deficiência de B12 pode variar de 31,4%<sup>13</sup> a 70,8%<sup>7</sup> e seus valores médios vão de  $295 \pm 153$ <sup>8</sup> até  $571 \pm 407$ <sup>10</sup> segundo a literatura pesquisada.. Na atual pesquisa, a média de vitamina B12 após a cirurgia apresentou a mesma tendência ( $537 \pm 437$ ), porém apenas 10% dos pacientes avaliados apresentaram-se deficitários. Esse fato pode ter ocorrido graças à reposição vitamínica, que ocorreu em 51% dos pacientes em algum momento após o BGYR. O ácido fólico é absorvido no duodeno e após o procedimento cirúrgico, há uma adaptação fisiológica para que sua absorção ocorra ao longo do intestino delgado. Porém, se ocorrer a baixa ingestão de alimentos ricos em ácido fólico, essa adaptação não seria suficiente a ponto de evitar uma redução em seus níveis séricos<sup>12</sup>. Trabalhos demonstraram que a queda desse parâmetro pode surgir apenas após 8 anos de acompanhamento<sup>7</sup>. A presença de deficiência de vitamina D e cálcio após cirurgia bariátrica é evento comum, podendo estar relacionado com a etiologia de doenças ósseas. Sua absorção, realizada no jejuno e íleo, uma vez reduzida, provoca uma menor absorção de cálcio no duodeno e jejuno proximal. Os níveis de cálcio sérico podem se manter normais às custas do paratormônio (PTH)<sup>3</sup>. A vitamina D apresenta *déficit* de 29%<sup>8</sup> a 63%<sup>14</sup> entre o 2º e 4º ano pós-cirúrgico, em contraste com os 34% encontrados na atual pesquisa. Em todos os estudos analisados, o valor médio dessa vitamina era menor no período pré-operatório do que no período pós, o que pode ser explicado por dois motivos: alta prevalência da hipovitaminose D e por existir acompanhamento médico frequente após o procedimento cirúrgico (levando o médico a corrigir deficiências detectadas). Verifica-se isso na atual pesquisa pelo fato desse parâmetro ter os maiores índices de reposição (55,9%). O zinco atua na síntese de DNA e muitas vezes sua deficiência repercute através da dificuldade de cicatrização, diarreia e queda de cabelo. Redução de seus valores é esperada, uma vez que este metal é absorvido na região do duodeno e jejuno proximal, região excluída no procedimento BGYR. O *déficit* desse micronutriente após 2 anos de pós-operatório varia entre 20 - 37%<sup>17</sup>. No presente artigo houve queda na média de zinco, mantendo-se acima dos valores de referência. Somente 23% dos pacientes apresentaram

*déficit* e sua reposição ocorreu em 7,4% dos casos. Trata-se de uma alteração esperada, já que ocorre desvio do trânsito intestinal e menor tempo de contato com o lúmen intestinal.

Quanto ao PTH, o seu aumento ocorreu em 33% dos pacientes; já na literatura, esse valor varia de 50%<sup>7</sup> a 69%<sup>14</sup> entre 3 a 4 anos após a cirurgia. Trata-se de um mecanismo compensatório: como ocorre redução de absorção de cálcio, há um hiperparatireoidismo secundário, favorecendo uma calcemia adequada em detrimento de aumento do PTH<sup>6</sup>. A literatura é muito escassa com relação aos valores de TSH, há descrito queda nos níveis de TSH após 2 anos de pós-operatório ( $2,16 \pm 1,06$ ), com queda mais expressiva no primeiro ano ( $1,96 \pm 1,05$ )<sup>5</sup>. A mesma tendência de queda foi observada na pesquisa em questão.

A deficiência de proteína é a mais comumente relatada entre os macronutrientes, sendo predominantemente observada após as técnicas disabsortivas ou mistas e avaliada pelos valores de albumina. Estima-se que apenas 57% da proteína ingerida é absorvida após o *bypass* intestinal. A hipoalbuminemia nos pacientes após o BGYR pode variar de 13,6% no 3º ano pós-operatório<sup>7</sup> a 27,9% no 10º ano<sup>1</sup>, em contraste com 1,9% encontrados nessa pesquisa. Ao contrário da literatura revisada, em que se observou valores médios de  $4,1 \pm 0,4$ <sup>10</sup>, na atual pesquisa houve tendência ao aumento da albumina, passando de  $4,26 \pm 0,394$  para  $4,37 \pm 2,53$ . Esse aumento nos valores médios de albumina poderia ser explicado graças a um melhor seguimento dietético pelos pacientes. Além disso, o período delineado no estudo pode não ser suficiente para observar o *déficit* relatado em outras pesquisas.

A presente pesquisa tem entre suas limitações o delineamento retrospectivo e a restrição referente a completude dos dados registrados em prontuários. Além disso, o período delineado pode representar uma restrição, já que algumas deficiências podem surgir após anos de pós-operatório. Outro aspecto relevante é que os prontuários são de uma clínica de acompanhamento de obesidade. Portanto, estes pacientes são mais aderentes as recomendações nutricionais e reposições vitamínicas. Isto pode explicar o fato de alguns não apresentarem deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, além de ter aumentado a vitamina D e albumina no período pós-operatório.

## CONCLUSÃO

Observou-se uma redução significativa de hemoglobina, ferritina e zinco; por outro lado, o TSH, a vitamina D e curiosamente a albumina apresentaram melhora significativa em seus parâmetros. Isso demonstra a importância e o impacto que o acompanhamento especializado resulta na aderência ao tratamento de deficiências nutricionais e metabólicas, além de que a cirurgia também resulta em aperfeiçoamento de alguns dados laboratoriais. Já vitamina B12, ácido fólico e PTH

não apresentaram relevância estatística. Sugere-se que o acompanhamento regular e frequente deve incorporar rastreios laboratoriais nas avaliações pós-operató-

rias. Esse acompanhamento deve ocorrer a longo prazo, visto que deficiências podem ocorrer em um tempo maior do que o delineado.

Dahle M, Zarpelon A, Filgueiras J, Souza AV, Schumacher AL, Strobel R, Gonçalves C, Furlan LH. Nutritional and Metabolic Evaluation After Two Years Roux-En-Y Gastric Bypass. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):31-35.

**ABSTRACT** - Objective: Describe the influence of bariatric surgery by Y-en-Roux gastric bypass on the metabolic and nutritional status, including the comparison with results from previous studies. Methods: 214 records were analyzed retrospectively - the data analysis covered patients between 2 to 4 years after Y-en-Roux gastric bypass surgery. The laboratorial parameters collected were hemoglobin, ferritin, folic acid, TSH, albumin, PTH, vitamin B12, vitamin D and zinc. Pre and post-operative were compared through mean parameters  $\pm$  standard deviation, determining if these were appropriated or deficient, according references. Results was considered significant if  $p < 0,5$ . Results: It was verified an increase of the mean parameters in the post-operative for albumin (4,26 to 4,37;  $p < 0,001$ ), PTH (44,6 to 49,8;  $p = 0,101$ ), vitamin B12 (427 to 537;  $p = 0,128$ ) and vitamin D (23,3 to 27,6;  $p = 0,012$ ). Otherwise, a reduction was seen in hemoglobin (13,8 to 12,9;  $p < 0,001$ ), ferritin (165 to 68,9;  $p < 0,001$ ), folic acid (12,4 to 12,2;  $p = 0,540$ ), TSH (2,53 to 2,54;  $p < 0,001$ ) and zinc (98,5 to 93,1;  $p = 0,016$ ). Conclusion: It was found that the parameters of hemoglobin, ferritin and zinc decreased, while TSH, albumin and vitamin D improved when compared to the pre-operative average values (vitamin B12, folic acid and PTH revealed no statistical relevance). The follow up has become critical in diagnosing and correcting possible nutritional and metabolic deficiencies due to surgery.

**KEYWORDS** - Bariatric Surgery, Laparoscopy, Gastric bypass, Nutritional and metabolic diseases.

## REFERÊNCIAS

1. Bordalo LA, Sales Teixeira TF, Bressan J, Mourão DM. Cirurgia bariátrica: como e por que suplementar. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(1):113-20.
2. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.172, de 27 de dezembro de 2017. Reconhece a cirurgia metabólica para o tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, com IMC entre 30 kg/m<sup>2</sup> e 34,9 kg/m<sup>2</sup>, sem resposta ao tratamento clínico convencional, como técnica não experimental de alto risco e complexidade [Internet]. Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2017 [citado 27 dez 2017]. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=27/12/2017&jornal=515&pagina=205&totalArquivos=212>.
3. Ferreira DVM, Merhi VAL, Aranha NC, Brandalise A, Brandalise NA. Deficiência de vitamina D e elevação do paratohormônio no pós-operatório tardio de Bypass gástrico em Y-de- Roux. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(4):1-5.
4. Goldman L, Ausiello D. Cecil Medicina. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
5. Granzotto D. Análise da função tireoidiana e correlação com parâmetros metabólicos antes e após cirurgia bariátrica By Pass em Y-Roux [Dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2017.
6. Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, Scott J, Fuleihan GEH. The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. Clin Endocrinol. 2000;52(3):329-38.
7. Higa K, Ho T, Tercero F, Yunus T, Boone KB. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 10-year follow-up. Surg Obes Relat Dis. 2011;7(4):516-25.
8. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Brandt ML, Xanthakos SA, et al. Five-year outcomes of gastric bypass in adolescents as compared with adults. N Engl J Med. 2019;380(22):2136-45.
9. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Wintrobe: Hematologia Clínica. São Paulo: Manole; 1998.
10. Obeid NR, Malick W, Concors SJ, Fielding GA, Kurian MS, Ren-Fielding CJ. Long-term outcomes after Roux-en-Y gastric bypass: 10- to 13-year data. Surg Obes Relat Dis [Internet]. 2016 [citado 1 jan 2016];12(1):11-20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sobrd.2015.04.011>.
11. Rocha JCG. DeCiência de Vitamina B12 no pós-operatório de cirurgia bariátrica. Int J Nutrol. 2012;5(2):1082-9.
12. Santos CF, Amado T, Sandri YP, Frizzo MN. Alterac,ões dos parâmetros laboratoriais em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Rev Visão Farm. 2014;18(3):9-30.
13. Skroublos G, Sakellaropoulos G, Pouggouras K, Mead N, Nikiforidis G, Kalfarentzos F. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg. 2002;12(4):551-8.
14. Slater GH, Ren CJ, Siegel N, Williams T, Barr D, Wolfe B, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. J Gastroint Surg. 2004;8(1):48-55.
15. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Número de cirurgias bariátricas no Brasil aumenta 46,7% [Internet]. 2018 [citado 16 out 2019]. Disponível em: <http://www.sbcbm.org.br/numero-de-cirurgias-bariatricas-no-brasil-aumenta-467/>.
16. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Vitamina D: novos valores de referência [Internet]. 2017 [citado 06 out 2017]. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia>
17. Via MA, Mechanick JJ. Nutritional and micronutrient care of bariatric surgery patients: current evidence update. Curr Obes Rep. 2017;6(3):286-96.
18. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. 2018 [citado 22 mai 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
19. Zar JH. Biostatistical analysis. 5. ed. New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2009.
20. Zeve JLM, Novais PO, Júnior NDO. Técnicas em cirurgia bariátrica: uma revisão da literatura. Cienc Saúde. 2012;5(2):132-140.

**HIPERURICEMIA EM PSORIASE E ARTRITE PSORIÁTICA.*****HIPERURICEMIA IN PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS.***

Ana Paula Vasconcelos de **CASTILHO**<sup>1</sup>, Barbara Maiara **WAGNER**<sup>1</sup>,  
Ana Paula **BECKHAUSER**<sup>2</sup>, Thelma L. **SKARE**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1586

Castilho APV, Wagner BM, Beckhauser AP, Skare TL. Hiperuricemia em Psoriase e Artrite Psoriática. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):36-39.

**RESUMO** - Introdução: A psoriase é uma doença inflamatória crônica, imunomedida, de base genética, com grande polimorfismo de expressão clínica. É caracterizada pelo envolvimento de pele, unhas e, eventualmente, articulações. De ocorrência mundial, possui prevalência entre 2 a 3% na população geral. Entre 20-30% dos pacientes com psoriase desenvolvem a artrite psoriática (AP) a qual pode preceder, estar associada ou suceder o aparecimento da psoriase. A hiperuricemia é uma condição frequentemente associada a pacientes psoriásicos. Objetivos: Estudar a prevalência de hiperuricemia em pacientes com psoriase e sua possível associação com o fenótipo da doença, atividade articular e cutânea. Metodologia: Trata-se de um estudo transversal e analítico realizado através da avaliação de ácido úrico de 58 pacientes diagnosticados com psoriase (com e sem AP) acompanhados pelos ambulatórios de dermatologia e reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba, PR. Resultados: Cerca de 58 indivíduos foram analisados; dentre eles 24 mulheres e 34 homens, com mediana da idade é de 57 anos. Dos pacientes acometidos pela psoriase, a hiperuricemia esteve presente em 13,7%, sendo mais prevalente no sexo masculino ( $p=0.01$ ), nos com artrite psoriásica ( $p=0.04$ ) e naqueles com envolvimento ungueal ( $p=0.006$ ) e mais rara naqueles com a forma vulgar da psoriase ( $p<0.0001$ ). Nenhum paciente apresentou artrite gotosa. A atividade da doença de pele e da doença articular não interferiram nos níveis de ácido úrico ( $p=ns$ ). Conclusão: Pacientes com artrite psoriásica têm maior incidência de hiperuricemia do que aqueles com psoriase só de pele. Hiperuricemia é mais comum nos pacientes masculinos, com envolvimento ungueal e menos comum naqueles com psoriase vulgar.

**DESCRITORES** - Psoriase, Artrite psoriática, Hiperuricemia.

**INTRODUÇÃO**

A psoriase é uma doença inflamatória, de origem desconhecida e caracterizada pela presença de lesões cutâneas pélvico-escamosas resultantes de uma proliferação anormal dos queratinócitos<sup>[1]</sup>. Afeta cerca de 1-2% da população mundial<sup>[1]</sup>.

A psoriase não afeta unicamente a pele, possuindo características sistêmicas: artrites, lesões ungueais e uveites são consideradas manifestações extra-cutâneas da doença<sup>[1]</sup>. Entre 20 a 30% dos pacientes com psoriase cutânea desenvolve a artrite psoriásica, que assume diferentes formas de apresentação<sup>[2]</sup>. A artrite psoriásica é mais prevalente entre a população branca, não tem predominância de sexo e, geralmente, surge entre 30 a 50 anos de idade<sup>[3]</sup>. Além disso, obesidade, hipertensão, resistência insulina, esteatose hepática e dislipidemia

são mais comuns nestes indivíduos<sup>[4,5]</sup>.

Alguns estudos têm detectado que pacientes com psoriase têm uma tendência maior do que a população em geral para hiperuricemia. Se isto está associado com os distúrbios metabólicos encontrados ou com o alto turnover dos ácidos nucleicos pela hiperproliferação das células cutâneas é fato desconhecido<sup>[6,7]</sup>. Alguns autores têm sugerido que a atividade da psoriase está associada ao grau da uricemia<sup>[8]</sup>. Todavia, são poucos os estudos neste sentido com população brasileira. Como o ácido úrico é considerado um possível fator de risco para aterosclerose<sup>[4,5]</sup> e este pacientes são aquinhoados com doenças associadas a risco cardiovascular, saber se o aumento de AU está ou não associado à gravidade da lesão cutânea é importante já que, neste contexto, o controle da doença cutânea poderia diminuir o risco cardiovascular.

Trabalho realizado no Ambulatório de Reumatologia – Hospital Evangélico Mackenzie de Curitiba.

1 - Aluna da Faculdade Evangélica Mackenzie de Medicina, PR.

2 - Professora de Reumatologia da Faculdade Evangélica Mackenzie de Medicina, PR.

Neste trabalho foi procurado verificar a frequência de hiperuricemias em pacientes com psoríase; se a hiperuricemias se associa ao fenótipo da doença e se o grau de atividade de artrite ou de doença de pele influem ou não na uricemias.

## MÉTODOS

Este é um estudo transversal observacional aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa local.

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, um total de 58 pacientes foram entrevistados. Dados epidemiológicos (gênero e idade), clínicos (tipo de psoríase, envolvimento ungueal, localização da psoríase e presença de artropatia) e de atividade de doença de pele e articular) foram determinados.

Esses pacientes eram oriundos das clínicas de reumatologia e dermatologia de um mesmo hospital universitário. Trata-se de uma amostra de conveniência que incluiu todos os pacientes que vieram para uma consulta regular durante o período de 6 meses e que concordaram em participar do estudo.

Para serem incluídos, os pacientes devem ter o diagnóstico de psoríase confirmado por um dermatologista. Aqueles com artrite tiveram que preencher critérios de classificação Caspar [9]. Foram excluídas gestantes, pacientes menores de 18 anos e diagnosticados antes dos 16 anos, pessoas com história de outra doença reumática ou gota ou, ainda, em uso de medicação hipo/hiperuricemiantes (alopurinol, benzobromarona, sulfinpirazona, leflunomida, losartana, diuréticos tiazídicos, etc.).

Simultaneamente com coleta de sangue para dosagem de ácido úrico, pacientes com psoríase tiveram determinação de PASI (Índice de Gravidade da Área de Psoríase) [10], determinação do envolvimento das unhas e da atividade articular pelo BASDAI, ASDAS VHS e ASDAS PCR.

O Índice de Gravidade da Área de Psoríase (PASI) é um índice utilizado para expressar a gravidade da psoríase; combina a gravidade (eritema, induração e descamação) e percentual da pele afetada; varia de zero (nenhuma doença) a 72 (doença máxima) [10].

O ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) é um instrumento composto que leva em conta a duração da rigidez matinal, grau de dor nas costas e periféricas (ou inchaço), avaliação global do paciente e proteína reativa C (para ASDAS-CRP) ou ESR (para ASDAS ESR) [11]. Valores <1,3 são considerados como doença inativa, de 1,3 para <2,1 como baixa atividade da doença, de 2,1 para <3,5, alta atividade da doença e >3,5 como atividade da doença muito alta [11].

O BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) mede a atividade de doença articular e analisa fadiga, dor em coluna, artrite periférica, enteite, intensidade e duração da rigidez matinal [12]. Este instrumento pontua de zero a dez, sendo valores  $\geq 4$  sugestivos de doença em atividade [12].

A medida de ácido úrico sérico foi feita após 8 horas de jejum pelo método da química seca. Considerou-se como valores normais até 6,0 mg/dL para mulheres e até 7,0 mg/dL para homens.

Os dados foram analisados em tabelas de frequência e de contingência. Comparação de dados nominais foi feita pelo teste de Fisher e qui-quadrado; de dados numéricos pelo Mann-Whitney e pelo t de Student não pareado. A significância adotada foi de 5%.

## RESULTADOS

Foram estudados 58 indivíduos sendo 34 do sexo masculino (58,62%) e 24 do sexo feminino (41,37%). A descrição da amostra estudada está na Tabela 1.

TABELA 1 - DESCRIÇÃO DA AMOSTRA DE 58 PACIENTES COM PSORÍASE.

Idade (anos)		23 a 79 Mediana de 57 (47-62,2)
Envolvimento ungueal (n)		31/58 – 53,4%
Artrite psoriasica: (n)		36/58 – 62,0%
Na amostra com artrite	BASDAI	0-8,8 - média de 4,52±2,61
	ASDAS-VHS	0,80 a 5,80 - média de 3,31±1,22
	ASDAS-PCR	0,90- 5,30 - média de 2,84±1,41
PCR- (mg/dL)		0,66-49; mediana de 4,8 (2,9-10,3)
VHS (mm)		3 a 80; mediana de 24,0 (20,0-50,0)
Forma de psoríase (n)		Vulgar – 43/53 -81,1% Palmo-plantar – 4/53 – 7,5% Guttata – 3/53 – 5,6% Eritrodérmica – 3/53 – 5,6%
PASI		0-36,7 mediana de 2,4 (0,55-6,40)

BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis disease Activity Index; ASDAS= Ankylosing spondylitis disease activity score; VHS= velocidade de hemossedimentação; PCR= proteína C reativa; n= número.

Nesta amostra de pacientes, o ácido úrico variou de 1,7 a 8,0; média de 4,63±1,46. Em 8/58 (13,7%) dos pacientes existia hiperuricemias.

### Comparação da amostra com e sem hiperuricemias.

A comparação dos indivíduos com hiperuricemias encontra-se na Tabela 2, na qual é possível observar que a hiperuricemias foi mais comum nos pacientes do sexo masculino, com artrite, e envolvimento ungueal e menos comum naqueles com a forma vulgar da lesão cutânea.

TABELA 2 - COMPARAÇÃO DE INDIVÍDUOS COM PSORÍASE COM E SEM HIPERURICEMIA.

	Com hiperuricemia N=8	Sem hiperuricemia N=50	P
Idade (anos)	33-62 mediana de 59 (40-61)	23-79 mediana de 57 (47-63)	0,72
Sexo masculino (n)	8/8 - 100%	27/50 - 54%	0,01
Presença de artrite (n)	8/8-100%	29/50 - 58%	0,04
Em pacientes com artrite			
BASDAI	0,4-8,0 média de 5,37±2,42	0-8,8 média de 4,35±2,64	0,35
ASDAS VHS	0,80 - 3,80 média de 2,81±1,13	1,30- 5,80 média de 3,41±1,23	0,28
ASDAS PCR	1,0- 3,8 média de 2,76±0,95	0,9 a 5,30 média de 2,86±1,19	0,84
VHS (mm)	3 a 44 mediana de 23,5 (6,7-29,0)	6,0-80 mediana de 27,0 (20,5-52,0)	0,22
PCR (mg/dL)	1,49-12,88 Mediana de 4,4 (3,3-8,7)	0,66-49,0 Mediana de 5,0 (2,6-12,1)	0,75
Tipo de psoriase (n)	Vulgar -1/7 - 14,2% Palmo plantar -0 Eritrodérmica - 3/7 -42,8% Gutata - 3/7- 42,8%	Vulgar - 42/46- 91,3% Palmo plantar- 4/46-8,6% Eritrodermica-0 Gutata-0	<0.0001
PASI	0-6,1 Mediana de 2,1 (0-5,1)	0-36,7 Mediana de 2,1 (0,6-6,1)	0,58
Envolvimento ungueal (n)	8/8- 100%	24/50	0,006

BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis disease Activity Index; ASDAS= Ankylosing spondylitis disease activity score; VHS= velocidade de hemossedimentação; PCR= proteína C reativa; n= número.

## DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram que em torno de 13 a 14% dos pacientes com psoriase têm hiperuricemias e que este achado está ligado à ocorrência de artrite, lesão ungueal, tipo de psoriase e sexo do paciente.

Homens com psoriase têm mais hiperuricemias e isto está de acordo com o que acontece na população em geral, já que os estrógenos são uricosúricos, o que justifica o presente achado <sup>[13]</sup>.

O encontro da associação de artrite psoriásica com hiperuricemias é de importância para a prática clínica.

Um dos motivos é o de que mostra a importância de um diagnóstico diferencial adequado ao se abordar um paciente com queixas articulares e ácido úrico alto. As manifestações da artrite psoriásica, principalmente em sua forma oligoarticular podem simular o padrão articular da gota. Outra consequência importante dessa associação é o fato de que níveis de ácido úrico alto podem distinguir, dentro da amostra de pacientes com psoriase, aqueles que têm mais chances de vir a desenvolver artrite, oferecendo a oportunidade para que o médico atendente exerça uma vigilância mais de perto sobre este grupo de indivíduos. O diagnóstico precoce da artrite psoriásica com instituição de tratamento visando controlar a atividade inflamatória pode impedir que estes indivíduos venham a ter dano estrutural que, nesta doença pode ser grave. Os achados presentes estão em concordância com os de Tsuruta et al. <sup>[14]</sup> que obteve a mesma associação em uma amostra de pacientes asiáticos.

Outro achado obtido neste estudo foi o de que o envolvimento ungueal estava associado com hiperuricemias. Isto é facilmente justificável quando se lembra de que o envolvimento da unha é um dos preditores de aparecimento de artrite psoriásica <sup>[15]</sup> .

Ainda neste estudo encontrou-se uma associação negativa entre uricemia e psoriase em placas ou psoriase vulgar. A psoriase vulgar é a variante morfológica mais comum da doença, acometendo 80 a 90% dos pacientes psoriásicos. Gisondi et al. <sup>[16]</sup>, estudando somente pacientes com esta forma de psoriase, detectou uma prevalência de 20% de hiperuricemias. Todavia neste estudo não foram feitas comparações com as demais formas de psoriase.

A hiperuricemias assintomática tem sido considerado um marcador de aterosclerose subclínica em artrite psoriática <sup>[17]</sup>. Isto demonstra a importância de uma busca ativa por esta alteração, já que estes pacientes estão sob influência de outros fatores de risco cardiovasculares como obesidade, hipertensão e síndrome metabólica. Entretanto não existem estudos que possam estabelecer uma relação causal entre estes fatores. Pesquisas futuras, prospectivas, com tratamento da hiperuricemias e estudo da modificação de desfechos cardiovasculares são importantes neste contexto.

Este trabalho é limitado pelo pequeno número de participantes e pelo seu desenho transversal. Todavia tem o mérito de demonstrar a existência de hiperuricemias em pacientes com psoriases e sua associação com artrite, envolvimento ungueal e sexo masculino.

Concluindo, pode-se demonstrar que a prevalência de hiperuricemias nesta amostra foi 13,7% sendo esta associada a ocorrência de artrite e lesão ungueal e menos comum em indivíduos com forma cutânea em placas.

Castilho APV, Wagner BM, Beckhauser AP, Skare TL. Hyperuricemia In Psoriasis And Psoriatic Arthritis. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):36-39.

**ABSTRACT** - Introduction: Psoriasis is a chronic, immunomodulated, genetic-based inflammatory disease with great polymorphism of clinical expression. It is characterized by the involvement of skin, nails and eventually joints. It has a worldwide occurrence, with prevalence between 2 and 3% in the general population. Between 20-30% of patients with psoriasis develop psoriatic arthritis (PA), which may precede, be associated with, or succeed psoriasis. Hyperuricemia is a condition often associated with psoriatic patients. Objectives: To study the prevalence of hyperuricemia in patients with psoriasis and its possible association with the phenotype of the disease, joint and skin activity. Methodology: This is a cross-sectional and analytical study conducted through the evaluation of uric acid in patients diagnosed with psoriasis (with and without PA) followed by dermatology and rheumatology outpatient clinics of the Mackenzie Evangelical University Hospital of Curitiba, PR. Results: About 58 individuals were analyzed; among them 24 women and 34 men, with a median age of 57 years. Of the patients affected by psoriasis, hyperuricemia was present in 13.7%, being more prevalent in males ( $p=0.01$ ), in those with psoriatic arthritis ( $p=0.04$ ) and in those with nail involvement ( $p=0.006$ ) and less common in those with the vulgar form of psoriasis ( $p<0.0001$ ). No patient had gouty arthritis. Skin disease and joint disease activities did not interfere with uric acid levels ( $p=ns$ ). Conclusion: Patients with psoriatic arthritis have a higher incidence of hyperuricemia than those with skin-only psoriasis. Hyperuricemia is more common in male patients, with nail involvement and less common in those with psoriasis vulgaris.

**KEYWORDS** - Psoriasis, Psoriatic arthritis, Hyperuricemia.

## REFERÊNCIAS

- Yilmaz E, Tamer E, Artüz F, Çakmak SK, Köktürk F. Evaluation of serum uric acid levels in psoriasis vulgaris. *Turk J Med Sci*. 2017;47(2):531-4.
- Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665.
- Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview . *Am J Manag Care* 2016 ;22(8 Suppl):s216-24.
- Schmidt MI, Duncan BB, Watson RL, Sharrett AR, Brancati FL, Heiss G. A metabolic syndrome in whites and African Americans. The atherosclerosis risk in communities baseline study. *Diabetes Care* 1996; 19: 414-8.
- Yoo TW, Sung KC, Shin HS. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928-33.
- Khondker L, Khan SI. Association of rheumatoid factor and uric acid with psoriatic arthritis: a review. *Mymensingh Med J*. 2014 ;23:609-13.
- Caso F, Del Puente A, Oliviero F, Peluso R, Girolimetto N, Bottiglieri P, et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37:579-86.
- Hernández-Collazo AA, Villanueva-Quintero G, Rodríguez-Castellanos MA, Poletti-Vázquez ED, Alvarado-Navarro A. Ácido úrico sérico como marcador de gravedad clínica y comorbilidad en psoriasis en placas. *Gac Med Mex*. 2018;154(4):427-31.
- Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic RM. Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR -- a comparative study. *Acta Reumatol Port*. 2013. 38: 172-8.
- Finlay AY (2005) Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 152: 861-7.
- ASDAS CALCULATOR. Assesment of Spondyloarthritis International Society. Available at <https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas-calculator/> Accessed in november 2018.
- Barros PDS, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCS, Carvalho MAP, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento – Primeira Revisão. *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47(4): 233-42.
- Robinson PC. Gout - An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management. *Maturitas*. 2018 ;118:67-73.
- Tsuruta N, Imafuku S, Narisawa Y. Hyperuricemia is an independent risk factor for psoriatic arthritis in psoriatic patients. *J Dermatol*. 2017;44:1349-52.
- Raposo I, Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr*. 2015 ;106: 452-7.
- Gisondi P. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *Drug Dev Res*. 2014; 75 Suppl 1:S70-2.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juarez C, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Filloy JA, Paz-Carreira J, et al. Asymptomatic hyperuricemia and serum uric acid concentration correlate with subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 39:157-62.

# AVALIAÇÃO DA ADEQUABILIDADE DOS ENCAMINHAMENTOS DA ATENÇÃO BÁSICA PARA O SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DE UM HOSPITAL ESCOLA EM CURITIBA.

## *SUITABILITY OF BASIC ATTENTION FORWARDING TO THE ENDOCRINOLOGY SERVICE OF A SCHOOL HOSPITAL IN CURITIBA.*

Natalie Parrilha **LOGULLO**<sup>1</sup>, Gabriela Miri **ORTIZ**<sup>1</sup>, Renan **YASSIM**<sup>1</sup>,  
Mariana Stall **SIKORA**<sup>1</sup>, Marcos Vinicius **DELMONEGO**<sup>1</sup>, Eliane Mara Cesário Pereira **MALUF**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1587

Logullo NP, Ortiz GM, Yassim R, Sikora MS, Delmonego MV, Maluf EMCP. Avaliação da Adequabilidade dos Encaminhamentos da Atenção Básica Para o Serviço de Endocrinologia de um Hospital Escola em Curitiba. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):40-45.

**RESUMO** - As grandes filas de espera para atendimento nos consultórios de especialistas são uma realidade no país. As deficiências na coordenação do fluxo de pacientes entre os níveis de atenção contribuem para esse problema. Esse estudo busca avaliar e quantificar a necessidade dos encaminhamentos da atenção primária à saúde para o ambulatório de endocrinologia do serviço de referência. Foram analisados prontuários de pacientes atendidos no serviço de endocrinologia do Hospital Cruz Vermelha Brasileira - Curitiba, entre 2016 e 2018. Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo. Os dados evidenciaram uma prevalência de encaminhamentos inadequados, variando de acordo com a comorbidade que motivou a consulta, variando de 90,2% de inadequação no hipotireoidismo e 0% no hipertireoidismo. A taxa de encaminhamentos inadequados foi elevada, indicando a necessidade de melhorar a resolutividade da atenção primária e a organização do fluxo de encaminhamento de pacientes entre os níveis de atenção do Sistema Único de Saúde.

**DESCRITORES** - Sistema Único de Saúde, Endocrinologia, Atenção Primária à Saúde, Encaminhamento e consulta.

## INTRODUÇÃO

O Sistema Único de Saúde (SUS) foi criado na Constituição Federal de 1988, seu artigo 196 assegura que “A saúde é direito de todos e dever do Estado...”<sup>1</sup>. Posteriormente, regulamentado pelas leis 8.080 e 8.142/90, o SUS é organizado em três níveis de atenção à saúde: a atenção básica, de baixa complexidade; a atenção de média complexidade; e a atenção de alta complexidade<sup>2,3</sup>.

A Atenção Primária à Saúde (APS), exemplificada pelas Unidades Básica de Saúde (UBS), tem como principal objetivo a prevenção de doenças, a promoção de saúde e o tratamento de agravos mais frequentes, enquanto, em casos mais focais e refratários realiza-se o encaminhamento para outro nível de atenção. Desse modo, a APS deve ser capaz de

resolver a maior parte dos problemas de saúde, cerca de 85%, dos restantes, 10% seriam responsabilidades da atenção secundária e 5% aos serviços de alta complexidade ou terciários<sup>4</sup>.

A resposta coordenada e integral às demandas de saúde, viabilizada por meio de uma rede de atenção, é um atributo essencial da APS<sup>5</sup>. Em uma tentativa de organizá-lo, surge o programa Estratégia de Saúde da Família (ESF), advindo do antigo Programa de Saúde da Família (PSF), como uma proposta de avançar com o Programa Nacional da Atenção Básica (PNAB) em 2006<sup>6</sup>. A PNAB assumiu o programa ESF como uma estratégia de fortalecer a assistência multiprofissional, colocando essa equipe como porta de entrada do sistema e da coordenação da rede de cuidado<sup>7</sup>.

Entretanto, é notável uma sobrecarga na aten-

Trabalho realizado no Hospital da Cruz Vermelha Brasileira - Paraná.

1 - Acadêmico(a) de medicina da Universidade Positivo.

2 - Doutora em Clínica Médica pela UFPR, Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPR; graduação em medicina e especialização em pediatria pela UEL.

ção secundária, na qual muitas vezes o tempo de espera para a consulta com um médico especialista pode demorar meses ou anos<sup>8</sup>. A sobrecarga aumenta ainda mais, considerando que grande parte dos pacientes que são encaminhados incorretamente continuam o tratamento no especialista, ocupando uma grande quantidade das vagas com retornos, ao invés de voltar à UBS contra-referenciados<sup>8,9</sup>.

A coordenação da atenção proposta pela ESF, estabelecida pela Rede de Atenção de Saúde (RAS), propõe um fluxo multidirecional dentro do sistema de saúde, tendo a APS como centro. Para isso, um elemento chave é o sistema de Referência e Contrarreferência (RCR), que propõe um encaminhamento mútuo entre os níveis de atenção<sup>10</sup>. Aplicando esse conceito, após o diagnóstico e o tratamento combinado, sempre que possível esses pacientes devem retornar à UBS para dar continuidade ao acompanhamento e, posteriormente, retornar ao especialista caso necessário.

Para a análise da necessidade dos encaminhamentos do fluxo APS-Especialista, foi necessário a busca de um parâmetro bem delimitado de critérios, que pudesse ser aferido de forma rápida e barata, e ainda, com respaldo técnico-científico do órgão competente, o Ministério da Saúde (MS). Atendendo esses critérios, foram utilizados os Protocolos de Encaminhamento da Atenção Básica para a Atenção Especializada: endocrinologia e nefrologia na análise dos encaminhamento oriundos da APS ao Hospital da Cruz Vermelha em Curitiba<sup>11</sup>. O protocolo estabelece os critérios de encaminhamento das seis doenças endocrinológicas mais comuns - bário multinodular, diabetes mellitus; hipertireoidismo, hipotireoidismo, nódulo de tireoide e obesidade -, as quais foram o foco do estudo.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo descritivo, realizado no *Hospital da Cruz Vermelha – Paraná (HCV-PR)*, um hospital escola de alta complexidade, vinculado à Universidade Positivo, da cidade de Curitiba, que realiza 60% do atendimento ambulatorial pelo SUS.

Foi avaliado o universo de prontuários de pacientes encaminhados da APS para o ambulatório de endocrinologia do HCV-PR no período de 2016 a 2018. Desse universo, foram incluídos no estudo todos os pacientes provenientes da atenção básica, dentro do período estudado, com um dos seguintes diagnósticos: bário multinodular, *Diabetes Mellitus*, hipertireoidismo, hipotireoidismo, nódulo de tireoide ou obesidade. Os critérios de exclusão foram: prontuários duplicados, pacientes com o primeiro atendimento antes de 2016 ou após 2018, paciente encaminhado por outros meios que não a APS, paciente com doença diferente das seis supracitadas, sendo elas endócrinas ou não, prontuários com dados insuficientes para análise e pacientes que apresentassem duas ou mais das doenças analisadas.

Os dados dos prontuários incluídos, foram coletados em planilhas no Microsoft Excel® e analisados separadamente, de acordo com o diagnóstico apresentado. Os critérios utilizados no trabalho foram os apresentados no “Protocolo de Encaminhamento da Atenção Básica Para a Atenção Especializada – Endocrinologia” do Ministério da Saúde<sup>11</sup>.

Como parâmetro geral e para todos os prontuários analisados, foram coletados os seguintes dados: sexo, idade, raça, peso e índice de massa corporal (IMC). Para cada doença dados específicos foram coletados:

- A. Bário Multinodular: Dosagem do hormônio estimulador da tireoide (TSH), tamanho, volume e características do bário de acordo com a ecografia;
- B. Diabetes Mellitus: Dose de insulina usada pelo paciente, dosagem de hemoglobina glicada, dosagem de creatinina sérica;
- C. Hipertireoidismo: Dosagem de TSH, T4 livre, T4 total e dose de metimazol ou propiltiouracil, se em uso;
- D. Hipotireoidismo: Dosagem de TSH, T4 livre, T4 total e dose de levotiroxina;
- E. Nódulo de tireoide: Dosagem de TSH e característica e tamanho do nódulo de acordo com a ecografia;
- F. Obesidade: Suspeita de obesidade secundária sem relação medicamentosa.

A análise de adequação foi feita com base nas condições clínicas especificadas no protocolo<sup>11</sup> para cada doença, sendo elas:

- A. Bário multinodular:
  - TSH diminuído;
  - nódulo com indicação de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), quando ainda não realizado;
  - sintomas compressivos atribuíveis ao bário ou suspeita de malignidade;
  - indicação de tratamento cirúrgico ou iodo radioativo (bário grande ou em crescimento).

### B. Diabetes Mellitus:

- paciente em uso de insulina em dose otimizada (mais de uma unidade por quilograma de peso);
- insuficiência renal crônica (creatinina > 1,5 mg/dl);
- paciente com *Diabetes Mellitus* tipo 1 (uso de insulina como medicação principal antes dos 40 anos).

### C. Hipertireoidismo: todos os pacientes devem ser encaminhados.

### D. Hipotireoidismo:

- suspeita de hipotireoidismo central (TSH normal ou baixo; T4 livre ou total baixo);
- paciente com hipotireoidismo usando mais de 2,5 mcg/kg de levotiroxina, quando já avaliada adesão e uso de medicações ou condições que cursam com alteração do metabolismo/absorção de T4.

### E. Nódulo de tireoide:

- TSH diminuído;
- nódulos sólidos com mais de 1 cm (encaminhar para PAAF quando não realizada);
- história clínica, exame físico ou características do nódulo suspeito para malignidade (encaminhar para PAAF quando não realizada);
- sinais e sintomas compressivos ou com suspeita para malignidade (dispneia; rouquidão; tosse; disfagia; adenomegalias patológicas).

#### F. Obesidade:

- pacientes com suspeita de obesidade secundária (provocada por problema endocrinológico).

Para definir a adequabilidade do encaminhamento foi avaliada a presença das condições supramencionadas, se o paciente apresentasse pelo menos uma delas o processo era considerado adequado, caso contrário, inadequado.

Usando os dados coletados e as indicações do Protocolo<sup>11</sup>, analisamos pelos programas Excel e *Statistical Package for the Social Sciences* 20.0® (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) a adequação dos encaminhamentos e as prevalências em relação às doenças, idade, sexo e raça dos pacientes.

## RESULTADOS

No estudo foram analisados 768 prontuários, sendo que 328 foram incluídos no trabalho (42,7%). Dos 440 excluídos, os principais motivos foram: data inicial anterior à 2016 (25,8%), pacientes com dados insuficientes no prontuário (22,5%) e consultas por outras doenças que não são endocrinológicas (19,5%). Os outros motivos de exclusão foram pacientes encaminhados por outros meios que não a unidade básica de saúde (15%), pacientes com prontuários duplicados (6,8%), outras doenças endocrinológicas que não são as seis selecionadas para o estudo (6,6%), pacientes com duas ou mais das seis doenças incluídas (2,7%), e pacientes com prontuários em branco (1,1%).

A amostra (328 pacientes) teve predomínio do sexo feminino (79,9%). Houve uma maior prevalência de brancos (88,2%) e 2,1% não tinham raça especificada no prontuário. A figura 1 mostra a prevalência de sexo e raça de acordo com cada doença estudada.

FIGURA 1: DADOS DE RAÇA E SEXO POR DOENÇA (N=328), COLETADOS NO HOSPITAL DA CRUZ VERMELHA, DE CURITIBA (PR) EM 2019, REFERENTE AO PERÍODO DE 2016 A 2018.

	Raça (%)			Sexo (%)		
	Branco	Moreno	Negro	Sem dado	Feminino	Masculino
Bócio Multinodular (n = 17)	82,4	17,6	0,0	0,0	94,1	5,9
Diabetes Mellitus (n=119)	87,4	9,2	0,0	3,4	58,8	41,2
Hipertireoidismo (n=28)	82,2	14,2	0,0	3,6	82,1	17,9
Hipotireoidismo (n=92)	94,6	4,3	0,0	1,1	93,5	6,5

Nódulo de Tireoide (n=45)	93,3	6,7	0,0	0,0	100	0,0
Obesidade (n=27)	70,4	18,5	7,4	3,7	81,5	18,5
TOTAL	88,2	9,1	0,6	2,1	79,9	20,1

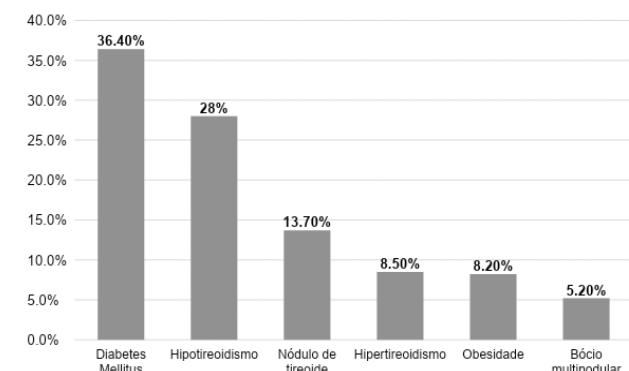
A média de idade da população foi de 51,56 anos, com desvio padrão de 15,89, a mediana de idade foi 54 anos, sendo a idade mínima encontrada 16 anos e a máxima 90 anos. Para melhor avaliar a relação etária, dividimos os pacientes em 3 grupos etários, menores de 40 anos, de 40 a 60 anos e acima de 60 anos, conforme mostra a figura 2. A maioria dos pacientes permaneceu nas faixas de 40-60 anos (40,2%). O grupo com menor número de pacientes, foi o menor de 40 anos, com 23,3% e o grupo de maiores de 60 anos representou 36,6% da amostra. O estudo, em geral, trabalhou com uma população mais madura, visto que 76,8% dos pacientes tinham idade igual ou superior a 40 anos.

FIGURA 2: DADOS DE FAIXA ETÁRIA (N=328), COLETADOS NO HOSPITAL DA CRUZ VERMELHA, DE CURITIBA (PR) EM 2019, REFERENTE AO PERÍODO DE 2016 A 2018.

FAIXA ETÁRIA (anos)	<40 (%)	≥40 – 60 (%)	≥60 (%)
Bócio Multinodular (n = 17)	17,7	17,7	64,6
Diabetes Mellitus (n=119)	12,6	38,6	48,8
Hipertireoidismo (n=28)	25,0	50,0	25,0
Hipotireoidismo (n=92)	25,0	48,9	26,1
Nódulo de Tireoide (n=45)	28,9	37,8	33,3
Obesidade (n=27)	55,5	25,9	18,6
TOTAL	23,2	40,2	36,6

A doença com maior frequência no ambulatório foi a *Diabetes Mellitus* com 36,4%, seguida do hipotireoidismo com 28%. As outras doenças, em ordem de frequência, foram nódulo de tireoide (13,7%), hipertireoidismo (8,5%), obesidade (8,2%), e bócio multinodular (5,2%). A distribuição percentual das doenças estudadas está apresentada na Figura 3.

FIGURA 3 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS DOENÇAS AVALIADAS (N=328), EM RELAÇÃO À DADOS COLETADOS NO HOSPITAL DA CRUZ VERMELHA, DE CURITIBA (PR) EM 2019, REFERENTE AO PERÍODO DE 2016 A 2018.



A doença com o maior número de encaminhamentos inadequados foi o hipotireoidismo ( $p<0,0001$ ) com

90,2% de inadequação e apenas 9,8% de encaminhamentos adequados. A *Diabetes Mellitus* ( $p=0,012$ ) foi a segunda doença com maior inadequação nos encaminhamentos, sendo 66,4% dos encaminhamentos inadequados e 33,6% adequados. A obesidade ( $p=0,412$ ) apresentou 63% dos encaminhamentos inadequados e 37% adequados; nódulos de tireoide ( $p=0,202$ ) 35,6% inadequados e 64,4% adequados, e o bócio multinodular ( $p=0,007$ ) com 5,9% inadequados e 94,1% adequados. Por fim, a doença com maior número de encaminhamentos adequados foi o hipertireoidismo com 100% deles sendo adequados, já que, segundo o protocolo, todo paciente com hipertireoidismo deve ser encaminhado para o especialista. Considerando as seis doenças estudadas, dos 328 prontuários analisados, 59,8% dos encaminhamentos foram inadequados e 40,2% foram adequados. Os dados de adequabilidade dos encaminhamentos estão descritos na figura 4.

FIGURA 4: ADEQUABILIDADE DOS ENCAMINHAMENTOS (N=328), EM RELAÇÃO À DADOS COLETADOS NO HOSPITAL DA CRUZ VERMELHA, DE CURITIBA (PR) EM 2019, REFERENTE AO PÉRIODO DE 2016 A 2018.

ENCAMINHAMENTO	Adequado		Inadequado	
	N	%	N	%
Bócio Multinodular	16	94,1	1	5,9
Diabetes Mellitus	40	33,6	79	66,4
Hipertireoidismo	28	100,0	0	0,0
Hipotireoidismo	9	9,8	83	90,2
Nódulo de Tireoide	29	64,4	16	35,6
Obesidade	10	37,0	17	63,0
<b>TOTAL</b>	<b>132</b>	<b>40,2</b>	<b>196</b>	<b>59,8</b>

## DISCUSSÃO

A comunicação entre os pontos de atenção à saúde, principalmente entre a APS e a atenção especializada, é frágil. A debilidade da coordenação de fluxo dos pacientes causa congestionamento nas agendas dos especialistas e retenção de pacientes crônicos que poderiam retornar para a APS, dificultando a entrada de novos pacientes na agenda dos especialistas<sup>12</sup>. Nessa perspectiva, esse estudo demonstrou que 59,8% das consultas realizadas no serviço de endocrinologia foram classificadas como inadequadas de acordo com o Protocolo de Encaminhamento do Ministério da Saúde<sup>11</sup>.

Observou-se ainda uma grande diferença entre a pertinência dos encaminhamentos das comorbidades estudadas, as doenças mais prevalentes no estudo, *Diabetes Mellitus* e hipotireoidismo, foram as com maior número de encaminhamentos inadequados, 66,4% e 90,2%, respectivamente. Logo, o maior volume de consultas foi responsável pela maioria dos encaminhamentos inadequados, indicando que a sobrecarga na atenção secundária poderia ser evitada, visto que condições sensíveis à APS estão sendo encaminhadas incorretamente. Embora as demandas apresentadas na

APS sejam mais frequentes, elas não simples, mas sim de extrema complexidade<sup>3</sup>; dessa forma, para manter a coordenação da atenção à saúde é necessária uma educação continuada para os profissionais atuantes, assim encaminhamentos inadequados poderiam ser evitados. A educação médica permanente consiste em conhecer e compreender novas evidências científicas para aprimorar o cuidado com os pacientes, dentro dessa ideia foram desenvolvidos diversos programas de educação permanente dentro do SUS<sup>13</sup>. O Programa de Educação Permanente para Médicos de Família (PEP), implementado em MG, teve como objetivo melhorar a resolutividade da APS e criar um aperfeiçoamento contínuo da prática profissional; os profissionais que participaram do programa tiveram uma percepção positiva do projeto, demonstrando a possibilidade de mudar sua prática clínica, além de uma alta satisfação pessoal e interesse em continuar a fazer parte do programa<sup>13</sup>.

Em âmbito nacional, foi implantado - em 2017 - o Programa para o Fortalecimento das Práticas de Educação Permanente em Saúde no Sistema Único de Saúde (PRO EPS-SUS), que visava estimular, acompanhar e fortalecer a qualificação profissional dos trabalhadores da área de saúde, para melhorar a prática de saúde e o atendimento dos princípios fundamentais do SUS. O financiamento do PRO EPS-SUS é Federal, com repasse financeiro direto aos municípios para as ações de educação permanente em saúde, sendo que o planejamento e elaboração das ações são de responsabilidade estadual e municipal<sup>14</sup>.

Outra iniciativa de educação médica permanente é a telessaúde ou teleconsultoria, que tem como objetivo desenvolver intervenções para apoio às equipes da APS por meio de educação permanente à distância<sup>15</sup>, permitindo acesso à melhor evidência científica disponível, adaptada à realidade local e seguindo os princípios do SUS<sup>16</sup>. São disponibilizados serviços de tele-educação, telediagnóstico, segunda opinião formativa e teleconsultoria<sup>15</sup>.

A criação de protocolos e diretrizes para guiar a necessidade de encaminhamentos, podem ser úteis e eficazes, porém apenas quando consensuado por profissionais de vários níveis de atuação diferentes. A adoção passiva de protocolos não melhora a qualidade do encaminhamento, portanto devem envolver diversos prestadores em suas elaborações e implantação<sup>17</sup>.

Outro fator que poderia influenciar no grande número de encaminhamentos é a formação dos profissionais que os fazem, a ESF ainda não está presente em todas as UBS do município, dessa forma nem todos os profissionais que atendem nas unidades são médicos de família e, de forma geral, os médicos de família costumam encaminhar menos do que clínicos gerais<sup>18</sup>. Desde a implementação da ESF, é encontrado um déficit de profissionais capacitados para a atuação nessa estratégia. Além disso, a maioria dos cursos de especialização foca no ensino sobre questões de saúde pública e saúde coletiva, deixando de lado os conhecimentos

e habilidades necessários em um médico que faz parte de uma equipe de ESF<sup>19</sup>. Portanto, outra solução para as problemáticas detalhadas, seria o incentivo aos médicos recém-formados de realizarem a residência em MFC.

Como a APS deve ser responsável pela resolução da maioria dos problemas de saúde, foi criado um indicador indireto da qualidade desse nível de atenção, baseado nas Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária (ICSAP) - lista de 19 grupos de causas de internações -, que se tratadas adequadamente na APS poderiam ser evitadas. Dessa forma, pode-se estimar os gastos evitáveis relacionados a baixa resolutividade na APS. Em 2013, as despesas com as ICSAP somaram mais de 1,9 bilhões de reais, representando 17,4% dos gastos com todas as internações no país<sup>20</sup>. Estudando o padrão das ICSAP de 1999 até 2007, Macinko et al. observaram uma redução nesse indicador ao longo dos anos e, associaram esse declínio à expansão da ESF. Além disso, em municípios com mais profissionais do programa ESF, as taxas de hospitalização por doenças crônicas foram 13% menores do que nos municípios menos engajados na ESF<sup>21</sup>. Assim, percebe-se que, com uma APS bem estruturada, é construído um sistema de saúde com melhor resolutividade e menos custos para o governo, além de atender melhor a população.

## CONCLUSÃO

A maioria dos encaminhamentos em endocrinologia provenientes da atenção básica, analisados de acordo com o Protocolo de Encaminhamento do Ministério da Saúde<sup>11</sup>, foram inadequados. Isso revela obstáculos importantes no sistema de referência entre os níveis de atenção à saúde. As doenças com mais inadequações, hipotireoidismo e Diabetes Mellitus, foram também as doenças mais referenciadas. Uma vez que é papel da atenção básica tratar essas doenças, o encaminhamento desse grande número de pacientes causa uma sobrecarga na atenção secundária. O excesso de encaminhamentos atrasa o atendimento daqueles que foram encaminhados corretamente e, além disso, uma resolutividade insuficiente da APS gera gastos excessivos para o sistema de saúde.

A literatura mostra que iniciativas como a educação médica continuada e a criação de protocolos tiveram bons resultados, porém a falta de pesquisas sobre o tema dificulta a busca por uma resposta definitiva para o problema. A expansão da ESF parece ser a melhor solução e, para as próximas gerações de médicos, o incentivo à especialidade de MFC é a saída para que compreendam integralmente o cuidado com os pacientes na APS e sintam-se seguros para atendê-los da melhor e mais completa forma possível dentro de seus deveres como médico generalista.

---

Logullo NP, Ortiz GM, Yassim R, Sikora MS, Delmonego MV, Maluf EMCP. Suitability Of Basic Attention Forwarding To The Endocrinology Service Of A School Hospital In Curitiba. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):40-45.

**ABSTRACT** - The long waiting lines for specialist medical appointments are a reality in the country. Deficiencies in coordinating patient flux between care levels contribute to this problem. This study aims to evaluate and quantify the need for referrals from primary health care to an endocrinology clinic of the reference service. Medical records of patients seen at the endocrinology service of Hospital Cruz Vermelha Brasileira - Curitiba, between 2016 and 2018, were analyzed. This is a retrospective descriptive study. The data showed a prevalence of inadequate referrals, varying according to the comorbidity that motivated the appointment, ranging from 90.2% of inadequacy in hypothyroidism and 0% in hyperthyroidism. In endocrinologic appointments, inadequate referrals' rates were high, indicating a need for larger resolution from primary care services and a better organized referral flux of patients between Unified Health System's levels of care.

**KEYWORDS** - Unified Health System, Endocrinology, Primary Health Care, Referral and Consultation.

---

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília, DF: Senado Federal; 1988.
2. Associação Paulista de Medicina. SUS: O que você precisa saber sobre o sistema único de saúde. São Paulo: Atheneu. 2002.
3. Mendes EV. A construção social da atenção primária à saúde. Brasília: Conselho Nacional de Secretários de Saúde. 2015.
4. Gusso G, Lopes JMC. Tratado de Medicina de Família e Comunidade: Princípios, Formação e Prática. Artes Médicas; 2018.
5. Almeida PF de, Fausto MCR, Giovanella L. Fortalecimento da atenção primária à saúde: estratégia para potencializar a coordenação dos cuidados. Revista Panamericana de Salud Pública. 2011;29:84-95.
6. Figueiredo EN de. A estratégia saúde da família na atenção básica do SUS. Universidade Federal de São Paulo. 2015.
7. Pinto LF, Giovanella L. Do Programa à Estratégia Saúde da Família: expansão do acesso e redução das internações por condições sensíveis à atenção básica (ICSAB). Ciência & Saúde Coletiva. 2018;23:1903-1914.
8. Spedo SM, Pinto NR da S, Tanaka OY. O difícil acesso a serviços de média complexidade do SUS: o caso da cidade de São Paulo, Brasil. Physis: Revista de Saúde Coletiva. 2010;20(3):953-972.
9. Ezekowitz JA, Armstrong PW. The waiting game: facing the consequences. CMAJ. 2002;167(11):1247-1248.
10. Serra CG, Rodrigues PH de A. Avaliação da referência e contrarreferência no Programa Saúde da Família na Região Metropolitana do Rio de Janeiro (RJ, Brasil). Ciência & Saúde Coletiva. 2010;15:3579-3586.

11. Ministério da Saúde (Brasil), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Protocolos de Encaminhamento da Atenção Básica para a Atenção Especializada: Endocrinologia e Nefrologia. 2015.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Parâmetros para o planejamento e programação da Atenção Especializada - Seção F. 2014.
13. Silvério JB. Programa de educação permanente para médicos de família. *Rev Med Minas Gerais*. 2008;18:60-66.
14. Ministério da Saúde (Brasil). Política Nacional de Educação Permanente em Saúde: o que se tem produzido para o seu fortalecimento?. 2018.
15. Maeyama MA, Calvo MCM. A integração do telessaúde nas centrais de regulação: a teleconsultoria como mediadora entre a atenção básica e a atenção especializada. *Revista Brasileira de Educação Médica*. 2018;42(2):63-72.
16. Ministério da Saúde (Brasil), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Manual de Telessaúde para a Atenção Básica / Atenção Primária à Saúde: Protocolo de Telerregulação de Teleconsultorias. 2013.
17. Almeida PF de, Gérvias J, Freire JM, Giovanella L. Estratégias de integração entre atenção primária à saúde e atenção especializada: paralelos entre Brasil e Espanha. *Saúde em debate*. 2013;37(98):400-415.
18. Mendes EV. A Construção Social da Atenção Primária à Saúde. Conselho Nacional de Secretários da Saúde. 2015.
19. Castro Filho ED de, Gusso GDF, Demarzo MMP, Stein A, Schneider JC, Dalla MDB, et al. A especialização em MFC e o desafio da qualificação médica para a Estratégia Saúde da Família: proposta de especialização, em larga escala, via educação à distância. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 2007;3(9):199-209.
20. Souza DK, Peixoto SV. Estudo descritivo da evolução dos gastos com internações hospitalares por condições sensíveis à atenção primária no Brasil, 2000-2013. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2017;26(2):285-294.
21. Macinko J, Dourado I, Aquino R, Bonolo PF, Lima-Costa MF, Medina MG, et al. Major Expansion Of Primary Care In Brazil Linked To Decline In Unnecessary Hospitalization. *Health Affairs*. 2010;29(12):2149-2160.

# ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES ENDOMETRIAIS NAS HISTEROSCOPIAS DE PACIENTES EM TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA COM BLOQUEADORES HORMONAIOS.

## *ANALYSIS OF ENDOMETRIAL CHANGES IN THE HISTEROSCOPIES OF PATIENTS TREATING BREAST CANCER WITH HORMONAL BLOCKERS.*

Luísa Dziecinny **FERREIRA**<sup>1</sup>, Priscila Moro **KEINERT**<sup>1</sup>, Ana Cristina Lira **SOBRAL**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1588

Ferreira LD, Keinert PM, Sobral ACL. Análise das Alterações Endometriais nas Histeroscopias de Pacientes em Tratamento de Câncer de Mama com Bloqueadores Hormonais. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):46-51.

**RESUMO** - Objetivo: analisar lesões endometriais de pacientes com câncer de mama em tratamento com Tamoxifeno® presentes nas histeroscopias e relacioná-las com a dose de medicamento utilizada, tempo de terapêutica, presença de lesões endometriais prévias e estado de pré ou pós menopausa. Método: estudo retrospectivo, transversal e analítico. Dados analisados pelo teste qui quadrado,  $p<0,05$ . Resultados: dentre as 75 histeroscopias analisadas, 12 eram normais (16%) e 63 apresentaram alteração endometrial (84%). Dentro os achados das histeroscopias, 49 foram pólipos endometriais (67.12%), 7 foram pólipos endocervicais (9.58%), 11 foram hiperplasia simples sem atipias (15.06%), 1 foi hiperplasia complexa sem atipias (1.36%), 1 foi hiperplasia complexa com atipias (1.36%), 2 foram leiomomas (2.73%) e 2 foram adenocarcinoma endometrioide (2.73%). Conclusão: O Tamoxifeno® predispõe o aparecimento de lesões endometriais, que podem ser malignas. Nesse estudo, a incidência dessas lesões foi expressivamente maior do que os valores encontrados na literatura.

**DESCRITORES** - Endometrial, Tamoxifeno, Histeroscopia, Câncer de mama.

## INTRODUÇÃO

Sendo a primeira causa de morte por câncer em mulheres, o câncer de mama tem sua importância fundamentada não só no seu alto índice de mortalidade<sup>(15)</sup>, mas também na dificuldade de se estabelecer prevenção primária<sup>(12)</sup> e diagnóstico precoce<sup>(15)</sup> e no aumento da sua incidência em todo o mundo nas últimas décadas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima mais de um milhão de novos casos de neoplasia mamária por ano no mundo<sup>(20)</sup>.

Tendo origem na associação de fatores genéticos, estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente, o câncer de mama é raro antes dos 35 anos, sendo que sua incidência aumenta progressivamente após essa idade, principalmente acima dos 50 anos. As chances de tratamento e cura para o câncer de mama são maiores caso ele seja detectado em fases iniciais, evidenciando, assim, a impor-

tância da detecção precoce, que é feita através da mamografia<sup>(16)</sup> e da abordagem de pacientes com sinais e/ou sintomas iniciais da doença<sup>(23)</sup>.

Atualmente, existem diversas possibilidades terapêuticas para o câncer de mama. Assim, para a escolha do tratamento devem ser considerados fatores individuais da paciente e características do tumor, como o estadio e presença ou ausência de receptores<sup>(15)</sup>. Para o tratamento loco-regional, as modalidades terapêuticas são cirurgia e radioterapia, e para o tratamento sistêmico, quimioterapia e hormonioterapia. A hormonioterapia adjuvante está associada à maior sobrevida livre de doença e, possivelmente, à sobrevida global<sup>(20)</sup>, devendo ser aplicada em todas as pacientes com receptor hormonal positivo e sendo benéfica nas pacientes pré ou pós-menopausa, com ou sem utilização de quimioterapia, na dose padrão de 20mg/dia por cinco anos<sup>(4)</sup>. A terapia adjuvante com Tamoxifeno® é o método padrão ouro

Trabalho realizado no Hospital Erasto Gaertner no Curso de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

1 - Acadêmica do 11º período de medicina na Faculdade Evangélica Mackenzie.

2 - Médica formada pela Faculdade Evangélica Mackenzie, com residência em Anatomia Patológica, e professora da Faculdade Evangélica Mackenzie.

para redução do risco de recidiva do câncer de mama em mulheres com tumores estrogênio positivos<sup>(23)</sup>.

O Tamoxifeno® age ligando-se ao receptor tumoral para estradiol, competindo com esse hormônio. Como efeitos colaterais ao uso desse medicamento, destacam-se: fogachos, retenção hídrica, amenorreia, alteração do ciclo menstrual, corrimento vaginal, sangramento vaginal, câncer de colo uterino, náusea, perda de peso, mudança de humor, fraqueza e eventos tromboembólicos<sup>(20)</sup>. Em outros tecidos, como o ósseo e o uterino, o Tamoxifeno® atua como agonista estrogênico, podendo aumentar a incidência de lesões endometriais, embora a grande maioria delas não evolua para câncer<sup>(4)</sup>.

Cerca de 50% das mulheres medicadas com Tamoxifeno® na pós-menopausa desenvolvem alterações endometriais após 6-36 meses de terapêutica<sup>(3)</sup>, tais como hiperplasia e pólipos endometriais, carcinoma de endométrio – com incidência três vezes maior em relação às não usuárias – e sarcoma<sup>(4)</sup>. O risco de aparecimento de adenocarcinoma de endométrio parece depender da presença de patologia endometrial pré-existente, do estado pré ou pós-menopausa e da dose e duração da terapêutica. O número e gravidade das lesões endometriais parece ser dose e tempo dependente, sendo que a utilização de 20mg/dia de Tamoxifeno® não mostrou diferenças estatisticamente significativas no estadio, grau e tipo histológico em relação à população em geral. Já a dose de 40mg/dia associou-se ao aparecimento de lesões histologicamente mais agressivas (sarcomas)<sup>(3)</sup>.

O câncer de endométrio é mais comum em mulheres na pós-menopausa e o risco de desenvolvimento desta doença está relacionado com idade mais avançada, menarca mais precoce e menopausa mais tardia, obesidade<sup>(2)</sup>, hipertensão, diabetes mellitus<sup>(5)</sup>, história familiar de câncer endometrial, exposição à radiação, terapia de reposição hormonal a longo prazo e infertilidade, particularmente na presença de síndrome do ovário policístico. Mulheres caucasianas apresentam maior incidência da doença em comparação a mulheres africanas e asiáticas. O tabagismo é considerado como fator protetor contra o câncer endometrial devido ao seu efeito anti-estrogênico<sup>(2)</sup>.

A maioria dos casos de câncer de endométrio ocorridos em mulheres que fizeram uso do Tamoxifeno® foi diagnosticada nos estágios iniciais, assim, o tratamento obteve sucesso. Porém, no caso do diagnóstico realizados em estágios mais avançados, o prognóstico foi pior<sup>(4)</sup>. Assim, com a finalidade de diagnosticar precocemente essas lesões, foi recomendada a monitorização do endométrio das pacientes tratadas com Tamoxifeno®, seja por histeroscopia, ultra-sonografia, curetagem uterina ou biópsia endometrial<sup>(12)</sup>.

O rastreamento do câncer de endométrio em mulheres assintomáticas não é custo-efetivo. Assim, a estratégia para assistência baseia-se no diagnóstico precoce e tratamento oportuno em mulheres que apresentam

sangramento pós-menopausa. O método propedêutico inicial deve ser a ultrassonografia transvaginal, por ser não invasiva, possuir alta sensibilidade e estar amplamente disponível. Embora não haja consenso acerca do ponto de corte da espessura endometrial ecográfica acima da qual se deva prosseguir a investigação, a histeroscopia com biopsia deve ser o próximo passo<sup>(9)</sup>. A histeroscopia permite a avaliação endoscópica da cavidade uterina e pode ser feita ambulatorialmente e sem anestesia<sup>(26)</sup>. Apresenta-se como bom método de rastreamento de alterações endometriais em pacientes com câncer de mama tratadas com Tamoxifeno®<sup>(12)</sup>.

## OBJETIVOS

Analizar as lesões endometriais de pacientes com câncer de mama em tratamento com Tamoxifeno® encontradas nas histeroscópias e relacioná-las com a dose de Tamoxifeno® utilizada pela paciente, tempo de terapêutica, presença de lesões endometriais prévias e período de pré ou pós-menopausa.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídas pacientes com diagnóstico confirmado de carcinoma mamário, sem distinção de idade, que receberam tratamento com Tamoxifeno®. Os prontuários de pacientes em acompanhamento no ambulatório de mama do Hospital Erasto Gaertner do ano de 2016 a 2019 foram analisados e, na presença dos dados necessários (histeroscopia apresentando ou não lesão endometrial, dose de Tamoxifeno® utilizada pela paciente, tempo de terapêutica com Tamoxifeno® e período de pré ou pós-menopausa) foram levados em conta no projeto. Prontuários incompletos (sem qualquer um dos dados citados acima) foram excluídos. O não cumprimento da terapêutica foi considerado como critério de exclusão quando descrito no prontuário. Não foram consideradas as pacientes que se encontravam na perimenopausa.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, transversal e analítico, em que todos os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes da pesquisa, e por não haver intervenção e alterações na rotina ou tratamento dos pacientes, não houve riscos significantes ou prejuízos ao bem-estar de todos os envolvidos na pesquisa.

O estudo das alterações endometriais em pacientes em tratamento de câncer de mama com bloqueadores hormonais permite que essas sejam identificadas e, consequentemente, tenham um melhor prognóstico. Caso haja relação entre as lesões e a dose e tempo de uso do medicamento, uma posologia com menos efeitos colaterais poderá ser buscada, se possível.

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e analítico. Foram analisados prontuários médicos de pacientes em acompanhamento no ambulatório de mama do Hospital Erasto Gaertner do ano de 2016 a 2019. A

amostra é composta por 75 pacientes.

Foram coletados dados quanto ao diagnóstico anatomo-patológico de lesões endometriais presentes nas histeroscopias das pacientes (qual a lesão existente, uma variável qualitativa), dose (variável quantitativa) e tempo de terapêutica com o Tamoxifeno® (cálculo entre o início do tratamento com Tamoxifeno® e o exame apresentando lesão endometrial, resultando em uma variável quantitativa), presença de lesões endometriais prévias ao tratamento (variável qualitativa) e se a paciente se encontra em período de pré ou pós menopausa (variável qualitativa). O tempo de diagnóstico não foi uma variável visto que o objetivo do projeto é analisar a relação entre lesões endometriais com o uso de Tamoxifeno®, e não com a doença (câncer de mama).

Os dados foram registrados em uma tabela do Excel. A frequência de ocorrência dos diagnósticos anatomo-patológicos foi calculada em quantidade e porcentagem. A média e desvio padrão da duração do tratamento e dose do medicamento foram determinados. Os dados foram analisados estatisticamente com o teste qui quadrado, considerando uma significância de  $p < 0,05$ , resultando em diferença significativa ou não nas relações entre os dados coletados.

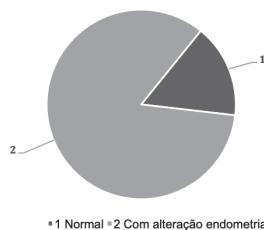
## RESULTADOS

Foram coletados dados de 80 histeroscopias, sendo que 5 foram desconsideradas por encaixarem-se nos critérios de exclusão, totalizando 75 histeroscopias analisadas.

Com relação à idade das pacientes consideradas no trabalho, a média encontrada foi de 57 anos, com mínimo de 39 anos, máximo de 83 anos e moda de 46 anos.

Dentre as histeroscopias analisadas, 12 eram normais (16%) e 63 apresentaram alteração endometrial (84%), identificadas na Figura 1. Foram consideradas normais as histeroscopias sem alteração ou com endométrio de padrão atrófico.

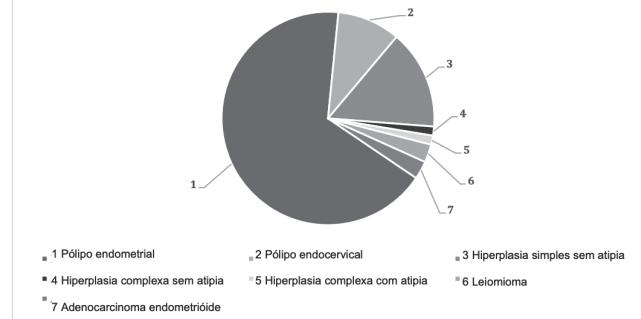
FIGURA 1 - PRESENÇA DE LESÕES ENDOMETRIAL NAS HISTEROSCOPIAS



Dentre os achados das histeroscopias, 49 foram pólipos endometriais (67.12%), 7 foram pólipos endocervicais (9.58%), 11 foram hiperplasia simples sem atipias (15.06%), 2 foram leiomiomas (2.73%), 2 foram adenocarcinoma endometrioides (2.73%), 1 foi hiperpla-

sia complexa sem atipias (1.36%) e 1 foi hiperplasia complexa com atipias (1.36%), como representado na Figura 2. Não foram encontradas pacientes com sarcoma na histeroscopia.

FIGURA 2 - ALTERAÇÕES ENDOMETRIAL ENCONTRADAS



A média da duração do tratamento com tamoxifeno foi de 51,8 meses e o desvio padrão foi de 21,7 meses, com mínimo de 4 meses e máximo de 108 meses. Dentre as pacientes que apresentaram alterações endometriais na histeroscopia, 20 já haviam parado o uso do tamoxifeno (31.74%).

Como a dose do tamoxifeno administrada em pacientes em tratamento de câncer de mama foi padrão (20mg/dia), não pôde ser considerada como variável na análise dos dados.

Não foi possível utilizar a presença ou não de alterações endometriais prévias ao tratamento com o tamoxifeno como uma variável, visto que a maioria das pacientes não havia realizado uma histeroscopia antes do início da terapêutica.

Dentre as 75 pacientes consideradas no estudo, 21 encontravam-se no estado de pré menopausa (28%) e 54 na pós menopausa (72%) no momento em que foi realizada a histeroscopia.

## DISCUSSÃO

O tamoxifeno é um modulador seletivo de receptor de estrogênio (SERMs) e, assim como os outros SERMs (raloxifeno, toremifeno, arzoxifeno e lasoxifeno), pode atuar como antagonista ou agonista, dependendo do tecido-alvo<sup>(4)</sup>. Foi aprovado, em 1978, pela Food and Drug Administration para o tratamento adjuvante de mulheres com neoplasia da mama invasiva ou “in situ” com receptores de estrógeno positivos<sup>(3)</sup>. Apesar de ser considerado padrão ouro na hormonioterapia, o risco de desenvolvimento de pólipos, hiperplasia endometrial e câncer em mulheres em uso do medicamento é de 2 a 4 vezes maior do que em mulheres não o recebem<sup>(19)</sup>.

Analizando os dados da literatura, há uma grande variação na incidência de alterações endometriais causadas pelo tamoxifeno, oscilando de 14,75% de 95 pacientes, 20,7% de 164 pacientes, 28,6% de 224 pacientes, 25% de 104 pacientes, até 61% de 38 pacientes

<sup>(10)</sup>. No presente estudo, com uma amostra de 75 pacientes, alterações endometriais foram encontradas em 84% dos casos.

Consistente com a literatura, o pólipo endometrial foi a alteração mais prevalente, estando presente em 49 das 75 histeroscopias (65,33%). Esse é um número muito expressivo, visto que a prevalência de pólipos endometriais na população em geral é de aproximadamente 8%<sup>(1)</sup>, ou seja, segundo nosso estudo, o uso do tamoxifeno aumenta o risco de desenvolvimento de pólipo endometrial em mais de 8 vezes, sustentando o fato desse medicamento ser fator predisponente para a ocorrência de alterações endometriais. No entanto, o número encontrado no nosso estudo foi maior do que o encontrado por Deligdisch, Kalir, Cohen, De Latour, Le Bourdec, Penault-Llorca<sup>10</sup>, de 23,14%, e por Chiofalo et al.<sup>4</sup>, de 47,3%. O pólipo endometrial foi encontrado em 52% das pacientes na pré-menopausa e em 70% das pacientes na pós-menopausa. Lee et al.<sup>19</sup> descrevem que a ocorrência de pólipo endometrial em mulheres na pós-menopausa em tratamento de câncer de mama com tamoxifeno varia de 8 a 36%, portanto, no nosso estudo, a incidência do pólipo endometrial em mulheres na pós-menopausa foi maior do que a encontrada na literatura. Na população geral, a incidência de pólipo endometrial em mulheres na pós-menopausa fica em torno de 20%<sup>(1)</sup>, assim, segundo nosso estudo, o uso do tamoxifeno aumenta esse número em mais de três vezes. O pólipo endocervical, no presente estudo, só foi encontrado em 7 pacientes (9,33%), todas na pós-menopausa.

Quanto ao tempo de terapêutica com tamoxifeno, a hiperplasia simples sem atipias teve sua incidência aumentada conforme o aumento do tempo de terapêutica ( $p = 0,0247$ ). A média do tempo de terapêutica com o tamoxifeno foi maior nas pacientes que não apresentaram pólipo endometrial em comparação com as que apresentaram ( $p = 0,0444$ ). As demais alterações endometriais encontradas nas histeroscopias não tiveram relação com o tempo de terapêutica com o tamoxifeno. Foi considerada uma significância de  $p < 0,05$ . Esse dado corrobora com o estudo de Korkmazer, Solak, Tokgöz<sup>18</sup> e de Jeon, Kim, Lee, Choi<sup>17</sup>, que também não encontraram aumento da incidência de lesões endometriais de acordo com o tempo de uso de tamoxifeno.

Apesar da dose do tamoxifeno não ter sido considerada como variável nesse estudo, relatou-se que este fator não está associado ao aumento do risco de câncer endometrial<sup>(24)</sup>.

Quanto ao estado de pré ou pós-menopausa, não houve diferença estatisticamente relevante de incidência de alterações endometriais entre os grupos, assim como mostrado no artigo de Jeon, Kim, Lee, Choi<sup>17</sup>.

Foram encontradas 11 pacientes com hiperplasia simples (14,66%) e 2 casos de hiperplasia complexa (2,66%), ambos em pacientes na pré-menopausa, sendo uma sem atipia e outra com atipia. Assim, o número total de hiperplasias encontrado foi de 13 pacientes

(17,32%), maior do que o descrito por Deligdisch, Kalir, Cohen, De Latour, Le Bourdec, Penault-Llorca<sup>10</sup>, de 8%. Na população geral, a prevalência de hiperplasia simples e complexa sem atipia é de 0,5 a 5%, e de hiperplasia com atipia e carcinoma é menor que 1%<sup>(22)</sup>. Já no presente estudo, os números encontrados foram de 16% e 4%, respectivamente, sustentando novamente a hipótese do aumento da incidência de lesões endometriais com o uso de tamoxifeno.

Duas pacientes apresentaram leiomioma na histeroscopia (2,66%), as quais estavam em pós-menopausa, sendo que ambas apresentaram pólipo endometrial concomitante e uma apresentou hiperplasia simples sem atipias. O número de pacientes com leiomioma encontrado nesse estudo foi menor do que o descrito por Lee et al.<sup>19</sup>, de 9,38%.

Pacientes usuárias de tamoxifeno tiveram incidência de carcinoma endometrial aumentada em três vezes em relação às não-usuárias (1,9x0,6 por 1000/ano)<sup>(4)</sup>. Porém, mesmo nas usuárias o risco de desenvolvimento dessa lesão ainda é baixo, existindo até 5 anos após o término da terapêutica. No nosso estudo, duas pacientes apresentaram adenocarcinoma endometrioide (2,73%), sendo que ambas encontravam-se na pós-menopausa e também apresentaram pólipo endometrial.

Apesar de não ter sido encontrada nenhuma paciente com sarcoma uterino, uma revisão do National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) reportou uma maior incidência desta lesão em mulheres tratadas com tamoxifeno em comparação com a população em geral. Entretanto, o risco de desenvolvimento do sarcoma uterino nessas pacientes ainda permanece baixo.

No presente estudo, todas as alterações endometriais analisadas, com exceção do leiomioma, foram encontradas com maior incidência quando comparado com os dados da literatura. Isso pode ser explicado pela falta de critérios específicos de indicação da histeroscopia para pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno, levando, assim, a um maior número de pacientes submetidas a esse procedimento. Além disso, não são realizados, no Hospital Erasto Gaertner, exames de imagem anteriores ao início da terapêutica com o tamoxifeno nessas pacientes para investigação de lesões ou espessamento endometriais prévios. Assim, caso essas alterações existam, são investigadas através da histeroscopia ao serem descobertas durante o período de acompanhamento do tratamento com o tamoxifeno.

Tendo em vista a alta incidência de lesões endometriais em pacientes em uso do tamoxifeno encontrada nessa pesquisa, destaca-se a importância da realização de acompanhamento e exames de controle das pacientes. Apesar disso, os benefícios do uso desse medicamento como terapia adjuvante sistêmica no tratamento do câncer de mama são maiores que os riscos, visto que a probabilidade de desenvolvimento de câncer endometrial é baixa. Sendo assim, a histeroscopia

apresenta-se como um bom método de rastreamento de lesões endometriais em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno.

## CONCLUSÃO

O tamoxifeno, apesar de ser padrão ouro no tratamento adjuvante do câncer de mama com receptores de estrogênio positivos, predispõe o aparecimento de lesões endometriais, que podem ser malignas. Nesse estudo, a incidência dessas lesões foi expressivamente maior do que os valores encontrados na literatura devido à falta de critérios precisos de indicação de hister-

oscopia nesse grupo de pacientes e também devido a não realização de exames de imagem prévios ao início da terapêutica com o tamoxifeno. O pólipos foi a alteração mais prevalente e a hiperplasia endometrial esteve presente em menor número. Foram encontrados casos de leiomioma e adenocarcinoma. Quanto ao tempo de terapêutica com tamoxifeno, a hiperplasia simples sem atipias teve sua incidência aumentada e o pólipos sua incidência diminuída conforme o aumento do tempo de terapêutica com o tamoxifeno. As demais alterações endometriais não tiveram relação com o tempo de terapêutica. Quanto ao estado de pré ou pós menopausa, não houve diferença relevante de incidência de alterações endometriais entre os grupos.

Ferreira LD, Keinert PM, Sobral ACL. Analysis of Endometrial Changes in the Histeroscopies of Patients Treating Breast Cancer with Hormonal Blockers. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):46-51.

**ABSTRACT** - Objective: To analyze the endometrial lesions in hysteroscopies of patients with breast cancer undergoing treatment with Tamoxifeno® and to relate them to the dose of medication used, time of therapy, presence of previous endometrial lesions and pre or postmenopausal status. Method: retrospective, cross-sectional and analytical study. Data were statistically analyzed using the chi-square test,  $p < 0.05$ . Results: Among the 75 hysteroscopies analyzed, 12 were normal (16%) and 63 presented endometrial alteration (84%). Among the hysteroscopic findings, 49 were endometrial polyps (67.12%), 7 were endocervical polyps (9.58%), 11 were simple hyperplasia without atypias (15.06%), 1 was complex hyperplasia without atypias (1.36%), 1 was complex hyperplasia with atypia (1.36%), 2 were leiomyomas (2.73%) and 2 were endometrioid adenocarcinoma (2.73%). Conclusion: Tamoxifen predisposes the appearance of endometrial lesions, which may be malignant. In this study, the incidence of these lesions was significantly higher than the values found in the literature.

**KEYWORDS** - Endometrial, Tamoxifen, Hysteroscopy, Breast cancer.

## REFERÊNCIAS

- Adomaitienė L, Nadišauskienė R, Nickkho-Amiry M, Čižauskas A, Palubinskienė J, Holland C, et al. Proliferation in Postmenopausal Endometrial Polyps - A Potential for Malignant Transformation. Medicina (Kaunas). Ago. 2019.
- Ali A T. Risk factors for endometrial cancer. Ceska gynekologie. Nov. 2013; v. 78, n. 5: p. 448-59.
- Amaral N, Robalo R, Fatela A. Tamoxifeno e espessamento endometrial assintomático. Acta obstet Ginecol Port. 2018.
- Barra A de A, Rodrigues A M, Santos D, Pinheiro de Barros C, Silveira D S, Balabram D, et al. Avaliação endometrial em pacientes usuárias de tamoxifeno. FEMINA. Jan/fev 2013; v. 41, n. 1.
- Canavan T P, Doshi N R. Endometrial cancer. American family physician. Jun. 1999; v. 59, n. 11: p. 3069-77.
- Chiofalo B, Mazzon I, Di Angelo A S, Amadore D, Vizza E, Laganà A S, et al. Hysteroscopic Evaluation of Endometrial Changes in Breast Cancer Women with or without Hormone Therapies: Results from a Large Multicenter Cohort Study. Journal of Minimally Invasive Gynecology. Ago 2019.
- Cohen I, Altaras M M, Shapira J, Tepper R, Rosen D J, Cordoba M, et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. Abr 1996; v. 15, n. 2: p. 152-7.
- Cohen I, Perel E, Flex D, Tepper R, Altaras M M, Cordoba M, et al. Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: Comparison between gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. Journal of Clinical Pathology. 1999; v. 52, n. 4: p. 278-282.
- Costa H de L F F, Costa L O B F. Histeroscopia na menopausa: análise das técnicas e acurácia do método. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2008.
- Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, De Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. Gynecologic oncology. Ago 2000; v. 78, n. 2: p. 181-6.
- Exacoustos C, Zupi E, Cangi B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1995; v. 6, n. 6: p. 435-442.
- Feitosa F E de L, Juçaba S F, Medeiros F das C. Alterações Endometriais em Pacientes com Câncer de Mama Tratadas com Tamoxifeno. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2002; v. 24, n. 4.
- Gebrim I H, Quadros L G de A. Rastreamento do câncer de mama no Brasil. 2006. [s.l: s.n.]. Acesso em: 17 nov. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbgo/v28n6/31884.pdf>.
- Gonçalves M A, Gonçalves W J, Matias M M, Nazario A C, De Lima G R, Baracat E C. Hysteroscopic evaluation of the endometrium of postmenopausal patients with breast cancer before and after tamoxifen use. Int J Gynaecol Obstet. 1999; 66:273-9.
- Hegg R. Como Diagnosticar e Tratar Câncer de mama. Acesso em: 23 nov. 2018. Disponível em: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=312](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=312).
- INCA - CÂNCER - Tipo - Mama. Acesso em: 17 nov. 2018. Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer\\_mama](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/mama/cancer_mama).
- Jeon J, Kim S E, Lee D Y, Choi D. Factors associated with endometrial pathology during tamoxifen therapy in women with breast cancer: a retrospective analysis of 821 biopsies. Breast Cancer Research and Treatment. Set 2019.

18. Korkmazer E, Solak N, Tokgöz V Y. Tamoksifen kullanımında kalın endometriumun de ğerlendirilmesi. *Turk Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi*. 1 Duz 2014; v. 11, n. 4: p. 215-218.
19. Lee S, Kim Y H, Kim S C, Joo J K, Seo D S, Kim K H, et al. The effect of tamoxifen therapy on the endometrium and ovarian cyst formation in patients with breast cancer. *Obstetrics & gynecology science*. Set 2018; v. 61, n. 5: p. 615-620.
20. Marabotti F, Leite C, Bubach S, Helena M, Amorim C, Castro D S de, et al. Mulheres com diagnóstico de câncer de mama em tratamento com tamoxifeno: perfil sociodemográfico e clínico. *Revista Brasileira de Cancerologia*. Jan 2011.
21. Ozsener S, Ozaran A, Itil I, Dikmen Y. Endometrial pathology of 104 postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *European journal of gynaecological oncology*. 1998; v. 19, n. 6: p. 580-3.
22. Reed S D, Newton K M, Clinton W L, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009; v. 200, n. 6: p. 678.e1-678.e6.
23. Silva M L da, Lima A P W, Nardin J M. Revisão sobre a eficácia do tratamento do câncer de mama com tamoxifeno e a correlação com o gene CYP2D6. *Revista Saúde e Desenvolvimento*. 2017; v. 11, n. 9: p. 214-233.
24. Swerdlow A J, Jones M E, British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. Mar 2005; v. 97, n. 5: p. 375-84, 2.
25. Uziely B, Lewin A, Brufman G, Dorembus D, Mor-Yosef S. The effect of tamoxifen on the endometrium. *Breast cancer research and treatment*. 1993; v. 26, n. 1: p. 101-5.
26. Yela D A, Ravacci S H, Monteiro I M U, Pereira K C H M, Gabiatti J R E. Comparação do ultrassom transvaginal e da histeroscopia ambulatorial no diagnóstico das doenças endometriais em mulheres menopausadas. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2009; v. 55, n. 5: p. 553-556.

## DESCRÍÇÃO DA FREQUÊNCIA DE MARGENS LIVRES EM CAF COM ALÇA DIATÉRMICA TRIANGULAR MODIFICADA.

### DESCRIPTION OF THE FREQUENCY OF RESECTION MARGINS IN LEEP WHITH MODIFIED TRIANGULAR DIATHERMY LOOP.

Igor Augusto de Souza **CHIMINACIO**<sup>1</sup>, Rudieri Paulo **BARELLA**<sup>2</sup>, Samanta Izabela **SAGGIN**<sup>3</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1589

Chiminacio IAS, Barella RP, Saggin SI. Descrição da Frequência de Margens Livres em CAF com Alça Diatérmica Triangular Modificada. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):52-54.

**RESUMO** - O câncer de colo de útero é uma doença invasiva causada pelo vírus oncogênico do HPV. Sendo o terceiro câncer maligno mais comum na mulher. O tratamento das lesões de câncer colo uterino é realizado a partir de métodos ablativos ou excisionais. Este estudo teve como objetivo avaliar o sucesso e a frequência de margens livres nas peças cirúrgicas obtidas por meio de cirurgia de alta frequência (CAF), utilizando uma alça diatérmica triangular modificada. Foi um estudo transversal, retrospectivo e descritivo. Os dados foram obtidos através de prontuários de pacientes submetidas a CAF com documentação do exame anatomo-patológico, entre 07/10/15 até 31/08/2020. A coleta foi realizada em 34 pacientes que realizaram esse tratamento. Os resultados mostraram que 29 pacientes tiveram margens tanto ectocervical como endocervical livre. Conclui-se que a técnica utilizando a alça diatérmica triangular modificada mostrou-se eficaz no tratamento de lesões no colo do útero por HPV.

**DESCRITORES** - HPV, Câncer de colo de útero, Cirurgia com alça de alta frequência, Colposcopia.

### INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é causado pela infecção persistente de tipos oncogênicos do HPV (Papilomavírus Humano), responsável por lesões precursoras. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma, é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina (atrás do câncer de mama e do colorretal), e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil.<sup>(1)</sup>

Para o tratamento das lesões precursoras de câncer do colo do útero, podem ser usados métodos ablativos ou excisionais, esses últimos, como, por exemplo, a conização por cirurgia de alta frequência (CAF) e com bisturi a frio, possibilitam a avaliação anatomo-patológica por meio da espécime retirada. O manejo impróprio dessas lesões pode aumentar o risco de carcinoma invasivo do colo uterino.<sup>(2)</sup>

Um fator importante relacionado à neoplasia residual e à recorrência após conização são as mar-

gens excisionais comprometidas, vista na análise histopatológica. A persistência da lesão precursora ocorre entre 5 e 35% das pacientes após tratamento conservador, seja por conização ou ablação, provavelmente devida à falha do tratamento primário ou novo desenvolvimento da doença.<sup>(3)</sup>

O comprometimento das margens do cone varia de 7,2 a 43,5%, dependendo de fatores como grau de severidade da lesão precursora, envolvimento da endocérvice, dimensões do cone e a técnica da conização.<sup>(4)</sup> Importante destacar que a retirada cônica do colo uterino, feita com eletrocautério ou bisturi a frio, pode erradicar a infecção pelo HPV oncogênico e as alterações pré-neoplásicas, quando feita de maneira adequada e sem alterações histológicas residuais.<sup>(5)</sup>

Inicialmente, quando surgiu, a CAF ficava limitada a pacientes com lesão localizada na ectocérvice, com a evolução, o uso também se estendeu para lesões endocervicais.<sup>(6)(7)</sup> Sugere-se que a profundidade do cone deve alcançar 20mm, para que haja

Trabalho realizado no Hospital São Lucas de Pato Branco.

1 - Médico Ginecologista e Obstetra. Especialista em Endoscopia Ginecológica. Preceptor da residência médica do Instituto de Saúde São Lucas de Pato Branco.

2 - Médico residente de Ginecologia e Obstetrícia do Instituto de Saúde São Lucas de Pato Branco.

3 - Médica residente de Ginecologia e Obstetrícia do Instituto de Saúde São Lucas de Pato Branco.

completa remoção da doença na maioria das pacientes com lesão na endocérvice. <sup>(8)</sup>

Assim, o presente estudo visa demonstrar a eficácia da cirurgia de alta frequência utilizando uma alça diatérmica triangular modificada, considerando-se margens livres na peça cirúrgica avaliada histológicamente.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, transversal, realizado em um consultório particular na cidade de Pato Branco-PR, sendo previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas de Pato Branco.

Os dados foram obtidos por revisão de laudos de exame anatomo-patológico de pacientes submetidas a cirurgia de alta frequência do colo uterino (CAF) para obtenção de um cone, no período de 07 de outubro de 2015 até 27 de janeiro de 2020. Para todos os procedimentos do estudo utilizou-se uma alça diatérmica triangular modificada.

Os dados obtidos foram armazenados em uma planilha eletrônica criada no Microsoft Word®.

## RESULTADOS

A partir da coleta de dados, verificou-se o registro de 34 pacientes submetidas a CAF. Desse total, foram excluídas 4 pacientes, tendo em vista ausência de documentação do exame anatomo-patológico ( $n = 30$ ). Para todas, foi usada a técnica cirúrgica padrão de conização com alça diatérmica, no entanto, adaptando a alça de modo que ficasse triangular (figura 1) ao invés da forma circular original (figura 2), com o objetivo de uma melhor conformidade cônicâ da peça cirúrgica e anatômica da margem endocervical.

Com a análise dos laudos anatomo-patológicos, verificou-se que 29 pacientes tiveram margens endocervicais e ectocervicais completamente livres da doença. Somente em uma paciente houve comprometimento focal de margem ectocervical, mas mantendo livre a margem endocervical.

FIGURA 1 – ALÇA DIATÉRMICA TRIANGULAR MODIFICADA

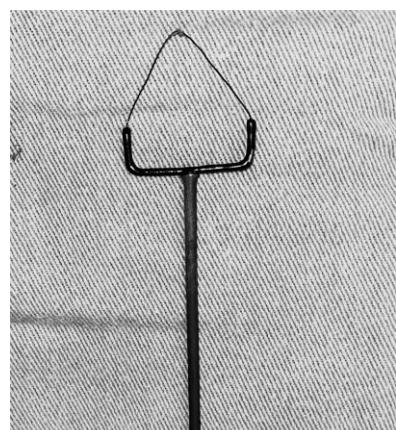


FIGURA 2 – ALÇA DIATÉRMICA OVAL CONVENCIONAL



## DISCUSSÃO

Sabe-se que recidivas de lesões pré-neoplásicas do colo uterino ocorrem em situações de margem da peça cirúrgica comprometidas, mas também de margens livres, ou seja, a ausência de comprometimento das margens não dá a certeza da ausência de neoplasia residual. Isso provavelmente se deve aos vários fatores relacionados a persistência da neoplasia intraepitelial cervical (NIC), como a manutenção do HPV de alto risco oncogênico ou a doença residual <sup>(3)</sup>. Ou seja, apenas ter margem comprometida na espécime cirúrgica não prediz recorrência de lesões precursoras do câncer cervical, porém, faz parte dos fatores que podem estar envolvidos.

Baseado nisso, objetivar margens livres deve fazer parte da rotina do ginecologista que realiza CAF ou cone a frio, amenizando fatores que podem estar relacionados a recorrência ou persistência das lesões cervicais. O uso da alça diatérmica triangular modificada vem de encontro a essa finalidade, tornando a peça cirúrgica de conformidade mais cônicâ e, provavelmente, adequando anatomicamente melhor o canal endocervical.

Tal princípio é relevante, visto que pacientes com lesões localizadas no canal endocervical tem maior chance de apresentarem margens comprometidas <sup>(9)</sup>, e uma peça de melhor adequabilidade auxilia na tentativa de amenizar esse risco.

Dentre os 30 exames analisados no estudo, verificou-se que a presença de margens livres foi expressiva, sendo 29 para a parte ectocervical e todas as 30 para a endocervical. Dado importante, visto que uma metanálise de Ghaem Maghami et al <sup>(10)</sup>, revisando 3.476 peças, verificou recidiva de lesão em 18% dos casos que apresentaram margens comprometidas *versus* 3% quando as margens eram livres.

## CONCLUSÃO

Embora com um  $n$  pequeno, a análise dos dados evidenciou uma frequência expressiva de margens livres em peças cirúrgicas de CAF, demonstrando que a alça diatérmica triangular modificada pode ser uma ferramenta eficaz na tentativa de refinar os resultados da conização cervical. Por fim, mais estudos precisam ser feitos com a finalidade de ratificar tais conclusões.

---

Chiminacio IAS, Barella RP, Saggin SI. Description of the Frequency of Resection Margins in Leep whith Modified Triangular Diathermy Loop. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):52-54.

**ABSTRACT** - Cervical cancer is an invasive disease caused by the oncogenic virus HPV. It's the third most common malign cancer in women. The treatment of the cervical cancer lesions is performed by ablative or excisional techniques. This study's objective was to evaluate the success and frequency of resection margins on surgical resections obtained by large loop excision of the transformation zone (LEEP), using a modified triangular diathermy loop. It was a cross-sectional, retrospective and descriptive study. The data was obtained through the records of patients who had undergone LEEP with the documentation of the anatomopathological examination between October 7th 2015 and August 31st 2020. The collection was performed in 34 patients who had undergone this treatment. The results showed that 29 patients had both ectocervical and endocervical resection margins. The conclusion was that the technique using a modified triangular diathermy loop presented itself as effective in the cervical cancer lesions treatment.

**KEYWORDS** - HPV, Cervical cancer, Large loop excision of the transformation zone, Colposcopy.

---

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Câncer: colo do útero [citado 2020 Fev 04]. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-uterio>>
2. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon DD, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):340-5.
3. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):294-9.
4. Figueiredo PG, Gontijo RC, Derchain SFM, Nakano FY, Teixeira JC, Martinez EZ. Carcinoma microinvasor no cone pós-biópsia dirigida compatível com NIC 3. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24(1):37-43.
5. Park JY, Lee KH, Dong SM, Kang S, Park SY, Seo SS. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):549-54.
6. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1054-60.
7. Dôres GB. Cirurgia de alta freqüência no tratamento da neoplasia intra-epitelial grau III do colo uterino [Tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1996.
8. Saunders N, Anderson D, Sheridan E, Gilbert L, Sharp F. Endoscopic localization of the squamocolumnar junction before cervical cone biopsy in 284 patients. *Cancer* 1990; 65:1312-7.
9. Cardoso MS, Ribalta JCL, Taha NSA, Focchi J, Baracat EC, Lima GR. Resultado da cirurgia com alça de alta freqüência e localização colposcópica da área com atipia ectocervical. *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia*. 2001;23(6):349-354.
10. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Souter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(11):985-93.

## LINFOMA PRIMÁRIO DO PÊNIS: RELATO DE CASO.

### *PRIMARY PENILE LYMPHOMA: CASE REPORT.*

Giovana Paludo **BERTINATO**<sup>1</sup>, Luiz Augusto Fabrício de Melo **GARBERS**<sup>1</sup>, Paulo André Bispo **MACHADO-JÚNIOR**<sup>1</sup>, Alice Correa **LUNEDO**<sup>1</sup>, Deborah Caroline **DAER**<sup>2</sup>, Angelo Palma **CONTAR**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1590

Bertinato GP, Garbers LAFM, Machado-Júnior PAB, Lunedo AC, Daer DC, Contar AP. Linfoma Primário do Pênis: Relato de Caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):55-58.

**RESUMO** - Objetivo: Relatar o caso de um paciente diagnosticado com linfoma peniano primário, um dos subtipos menos comuns de câncer de pênis. Caso clínico: Paciente masculino, 63 anos, hígido, com queixa de ulcerções dolorosas em região balano-prepucial. Sem queixas urinárias, traumatismo peniano ou relação sexual desprotegida. Ao exame inicial, pênis com prepúcio exuberante, sinais de má higiene, tecido necrótico em glande e parafimose. Optou-se por postectomia, desbridamento de glande e cistostomia de proteção, com anatomo-patológico demonstrando neoplasia maligna pouco diferenciada e análise imuno-histoquímica sugerindo linfoma de células B. O paciente realizou seis ciclos de quimioterapia, com remissão completa dos sintomas no quarto ciclo. Foi submetido à reconstrução de uretra e glande posteriormente, pela técnica de Mathieu (retalho cutâneo). Comentários: O linfoma peniano primário é ainda pouco relatado e conhecido. Ainda que seu manejo seja controverso, a quimioterapia adjuvante com terapia cirúrgica reconstrutiva se demonstrou uma opção eficiente de tratamento.

**DESCRITORES** - Câncer de pênis, Linfoma primário, Epidemiologia.

### INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas do pênis são raras e representam 2% do total de tumores que atingem o homem<sup>1</sup>. O subtipo histológico mais comum é o carcinoma escamoso, representando 1% dos casos nos Estados Unidos e 0,1% das causas de morte entre homens<sup>2</sup>. Apesar de o linfoma não-Hodgkin ocorrer em sítios extranodais em até 48% dos casos, linfomas de pênis são raros e na maior parte dos casos há envolvimento secundário do pênis devido a disseminação hematogênica ou linfática, ou por envolvimento regional de algum órgão. Há menos de quarenta casos de linfoma de pênis descritos na literatura<sup>3</sup>. Dada a raridade, o diagnóstico torna-se um desafio para o urologista e oncologista.

A seguir, relata-se um caso de linfoma peniano abordado através de desbridamento e quimioterapia adjuvante, seguido de reconstrução uretral e de glande.

### RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 64 anos, admitido no Pronto-Atendimento com queixa de lesão em pênis com evolução de duas semanas, dolorosa, com aumento progressivo. Negou sintomas urinários associados, relações sexuais desprotegidas, acidentes com animais peçonhentos (vivia em área rural à época). Ao exame, úlceras em glande e prepúcio, coalescentes, com fundo necrótico e infecção secundária, parafimose não redutível (Figura 1). Encaminhado para centro cirúrgico para desbridamento e confecção de cistostomia devido a incapacidade de cateterização da uretra peniana pelas lesões. Submetido a desbridamento amplo no mesmo dia, e iniciada antibioticoterapia. Devido ao intenso processo inflamatório, envolvendo corpos cavernosos e esponjoso, bem como uretra e prepúcio, optado por enviar material para análise histopatológica.

O paciente permaneceu internado por oito dias e, ao final do tratamento, recebeu alta com cistostomia e com grande melhora do aspecto das lesões. A avaliação histopatológica demonstrou neoplasia pouco diferenciada.

Trabalho realizado no Hospital Cruz Vermelha Brasileira.  
1 - Escola de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Paraná.  
2 - Serviço de Urologia - Hospital Cruz Vermelha Brasileira.

FIGURA 01. LESÕES ULCERADAS EM GLANDE E PREPÚCIO PENIANO AO EXAME FÍSICO DE ADMISSÃO.



FONTE: OS AUTORES.

Durante acompanhamento ambulatorial, dez dias após a alta, notou-se infecção de ferida operatória, sendo indicado novo internamento para ciclo de antibioticoterapia de amplo espectro e investigação de outras lesões neoplásicas. Submetido a tomografia de abdome que evidenciou lesões nodulares suspeitas para implantes secundários em lobos hepáticos e rim direito. Houve necessidade de novo debridamento por novas áreas de necrose em corpo do pênis. A análise imuno-histoquímica confirmou linfoma difuso de grandes células B, tipo centro germinativo (positividade de anticorpos CD20, CD10, Bcl-2, Bcl-6, MUM1 e Ki-67).

O paciente recebeu alta após encerrar novo ciclo de antibioticoterapia e foi encaminhado a hematologia. Indicada quimioterapia com esquema R-CHOP (rituximabe em associação a prednisona, vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida) em seis ciclos, iniciada 30 dias após a primeira abordagem cirúrgica. Apresentou resposta completa após a quimioterapia. Programada então reconstrução da uretra e glande, realizada cinco meses após a primeira abordagem, que consistiu em confecção de neouretra através da técnica de Mathieu, utilizando retalho de pele que é dobrado e suturado pelas bordas na porção proximal até o meato.

O paciente permaneceu com sonda transuretral por vinte e um dias. Realizou cistoscopia quinze dias após a retirada da sonda, que evidenciou uretra pêrvia. Após quarenta dias do procedimento, realizada nova

cistoscopia demonstrando estenose da neofossa navicular; realizada dilatação uretral. Apresentou estenose recidivante, comprometendo jato miccional de forma intermitente, sendo submetido posteriormente a dois novos tempos de reconstrução uretral com retalho de prepúcio redundante, cinco meses e quinze meses após a primeira cirurgia reparadora. Manteve acompanhamento oncológico favorável em todo o seguimento. Tomografias de controle realizadas seis e doze meses depois não demonstraram lesões em fígado e rim direito, e PET-Scan vinte meses após o diagnóstico foi negativa. Não houve recidiva clínica.

Dois anos após o primeiro internamento, paciente mantém estenose da fossa navicular, oligossintomática (referiu apenas jato fraco). Permaneceu com cistostomia durante todo o tratamento pelo risco de piora da estenose e retenção urinária aguda. Mantém seguimento periódico, sem necessidade de novas intervenções, e com cura oncológica.

FIGURA 02. PÓS OPERATÓRIO IMEDIATO DO SEGUNDO PROCEDIMENTO DE DESBRIDAMENTO CIRÚRGICO.



FONTE: OS AUTORES.

## DISCUSSÃO

O câncer de pênis é uma patologia incomum, representando menos de 1% das neoplasias malignas em homens. A doença possui maior prevalência em países em desenvolvimento, em especial dos continentes asiático, africano e sul-americano. Uma recente metanálise

avaliou 71.156 casos de neoplasia de pênis em âmbito mundial, e classificou o Brasil em 3º lugar no ranking, com média de 5,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano <sup>4</sup>. Ainda, por conta da grande variância socioeconômica no território brasileiro, um artigo de revisão publicado em 2017 revelou que o Brasil possui a maior incidência de tumor de pênis, variando entre 2,8 a 6,8 casos para cada 100.000 homens por ano, sendo a região nordeste a responsável pelos maiores índices <sup>5,6</sup>.

A doença atinge tipicamente homens com idade avançada, entre 50-70 anos, com um aumento em sua incidência conforme o aumento da idade <sup>7</sup>. Os principais fatores de risco para a doença são higiene precária, infecção pelo vírus papiloma humano (HPV), uso de tabaco, obesidade e aspecto socioeconômico reduzido <sup>5</sup>.

A manifestação peniana primária é extremamente rara e ainda muito pouco relatada no âmbito científico <sup>3,8,9</sup>. Seus sintomas são variados, tendo a presença de massas dolorosas como apresentação mais típica, seguida de úlceras em corpo cavernoso e glande. Sinais como prurido, disúria, febre e perda excessiva de peso também podem estar associados a essa patologia <sup>10</sup>. Por ser comumente associado ao óbito e pela alta morbidade advinda da própria doença ou de sua terapia, o diagnóstico e tratamento do câncer peniano podem gerar sérias consequências funcionais e psicológicas, fato que pode atrasar a procura pelo médico e agravar o prognóstico do paciente <sup>11,12</sup>.

Os subtipos mais comuns da doença são os carcinomas de células escamosas, correspondendo a 95% dos casos de câncer de pênis <sup>4</sup>; outros subtipos menos comuns são os sarcomas, carcinomas de células basais e linfomas <sup>13,14</sup>.

O diagnóstico da neoplasia se baseia em um exame físico detalhado em associação com a biópsia local e de possíveis linfonodos regionais acometidos, com análise imuno-histoquímica criteriosa para diferenciação com sarcomas e carcinomas indiferenciados, como também a distensão entre linfomas de células B e T <sup>15,16</sup>. Associada à biópsia, exames como tomografia de abdome, tórax, crânio e biópsia de medula óssea devem ser realizados em busca de metástases ou outros sítios possíveis de linfoma.

FIGURA 03. PÓS OPERATÓRIO TARDIO PROCEDIMENTO CIRÚRGICO DE RECONSTRUÇÃO PENIANA.



FONTE: OS AUTORES.

O tratamento para a forma primária do linfoma peniano ainda é pouco estabelecido, por conta de sua baixa incidência, sendo os mais comuns na literatura a quimioterapia, radioterapia e ressecção cirúrgica <sup>17-20</sup>. A controvérsia está em qual modalidade é a primeira a ser utilizada, bem como quais combinações seriam melhores para erradicar o tumor e ao mesmo tempo preservar a anatomia e fisiologia do pênis. Nas últimas décadas, o papel da cirurgia tem menor espaço, uma vez que, considerando o linfoma uma doença sistêmica com predomínio de metástase hematogênica, há maior benefício na quimioterapia em termos de preservação do órgão, sendo indicada a terapia cirúrgica em casos de falha da terapêutica inicial.

A radioterapia apresenta bons resultados na erradicação de doenças locais, mas é incapaz de tratar as lesões ocultas. A terapia combinada, portanto, tem vantagem na eliminação tanto da doença local quanto disseminada dos linfomas não-Hodgkin, devendo ser considerada como primeira opção, promovendo maior sobrevida livre de doença e sobrevida global, quando comparada com as modalidades isoladamente.

Estudos recentes têm comprovado o papel da imunoterapia a ser aplicada nesses casos. Uso de imunoterapia, terapia-alvo, anticorpos monoclonais como o rituximabe, anticorpo anti-CD20 que tem como objetivo aniquilar as células tumorais pela ativação do sistema complemento (como foi utilizado no paciente, além do esquema CHOP). Outros agentes como a gemicitabina ou o esquema BEACOPP (bleomicina-etoposídeo-adriamicina-ciclofosfamida-oncovin) também estão sendo estudados.

## CONCLUSÃO

Devido a sua raridade, o linfoma primário de pênis permanece como desafio diagnóstico ao médico urologista. Um alto grau de suspeição é requerido para que seja diagnosticado de forma correta a fim de evitar mutilações ao paciente. O presente relato demonstrou que a quimioterapia adjuvante com posterior reconstrução uretral e de glande foi eficaz para o tratamento da doença.

Bertinato GP, Garbers LAFM, Machado-Júnior PAB, Lunedo AC, Daer DC, Contar AP. Primary Penile Lymphoma: Case Report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):55-58.

**ABSTRACT** - Objective: To report the case of a patient diagnosed with primary penile lymphoma. Clinical case: A 63-years-old male patient presented with ulcerated lesions on the penis with a 2-week evolution. The patient denied urinary symptoms, penile trauma, or unprotected sex. The initial examination showed a penis with an exuberant foreskin and signs of poor local hygiene, with paraphimosis and necrotic tissue on the gland. A postectomy and debridement of the gland was performed, and the anatomopathological exam showed poorly differentiated malignancy, while the immunohistochemical analysis suggested B-cell lymphoma. The patient was submitted to six cycles of chemotherapy, with complete remission of the symptoms after the fourth cycle. In sequence, a reconstruction of the urethra and glans was performed using the Mathieu's technique. Comments: Primary penile lymphoma is still a poorly reported disease. Although its management remains controversial, adjuvant chemotherapy with reconstructive surgical therapy showed to be an efficient approach.

**KEYWORDS** - Penile cancer, Primary lymphoma, Epidemiology.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [site]. Tipos de câncer: câncer de pênis. [acesso em 20 jun 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-penis>
2. Stamatou K, Pierris N. Lymphoma Presenting as Cancer of the Glans Penis: A Case Report. Case Rep Pathol. 2012;2012:1-4.
3. Wang G-C, Peng B, Zheng J-H. Primary penile malignant lymphoma: report of a rare case. Can Urol Assoc J [Internet]. 2012;6(6):E277-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3529737/>&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
4. Eduardo C, Cardona M, García-perdomo HA. Incidence of penile cancer worldwide : systematic review and meta-analysis. Pan Am J public Heal. 2017;1-10.
5. Douglati A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. Transl Androl Urol [Internet]. 2017;6(5):785-90. Available from: <http://tau.amegroups.com/article/view/15046/17373>
6. FAVORITO LA, NARDI AC, RONALSA M, ZEQUI SC, FRANCISCO JB, GLINA S. Epidemiologic Study on Penile Cancer in Brazil. 2008;(5).
7. Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, Nardi AC, Destefano V. Epidemiology and natural history of penile cancer. Urology [Internet]. 2010;76(SUPPL. 2):S2-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2010.03.003>
8. Gentile G, Broccoli A, Brunocilla E, Schiavina R, Borghesi M, Romagnoli D, et al. An Isolated Penile Mass in a Young Adult Turned Out To Be a Primary Marginal Zone Lymphoma of the Penis . A Case Report and a Review of Literature. 2013;2642(April 2012):2639-42.
9. Karki K, Mohsin R, Mubarak M, Hashmi A. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of Penis Masquerading as a Non-Healing Ulcer in the Penile Shaft. Nephrourol Mon. 2013;5(3):840-2.
10. Schniederjan SD, Osunkoya AO. Lymphoid neoplasms of the urinary tract and male genital organs: A clinicopathological study of 40 cases. Mod Pathol [Internet]. 2009;22(8):1057-65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2009.65>
11. Misra, S., Chaturvedi, A. & Misra, N. C. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. Lancet Oncol 5, 240-247 (2004). Melo. ÉNDBMCB De. Câncer de pênis: perfil sócio-demográfico e respostas emocionais à penectomia em pacientes atendidos no Serviço de Psicologia do Hospital de Câncer de Pernambuco Érika. Rev SBPH [Internet]. 2009;12(1):99-111. Available from: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rsbph/v12n1/v12n1a08.pdf>
12. Chalya PL, Rambau PF, Masalu N, Simbila S. Ten-year surgical experiences with penile cancer at a tertiary care hospital in northwestern Tanzania: A retrospective study of 236 patients. World J Surg Oncol. 2015;13(1):1-9.
13. Colberg C, van der Horst C, Jünemann KP, Naumann CM. Epidemiology of penile cancer. Urologe [Internet]. 2018;57(4):408-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.currprolacancer.2015.03.010>
14. Arena, F., Di Stefano, C., Peracchia, G., Barbieri, A., & Cortellini, P. (2001). Primary lymphoma of the penis: diagnosis and treatment. European urology, 39(2), 232-235.
15. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology, ed 2. Philadelphia, Lippincott, 1985, p 1629.
16. McNab, P. M., Jukic, D. M., Mills, O., & Browarsky, I. (2011). Primary cutaneous CD 30+ T-cell lymphoproliferative disorder presenting as paraphimosis: A case report and review of the literature. Dermatology Online Journal, 17(7).
17. El-Sharkawi, A., & Murphy, J. (1996). Primary penile lymphoma: the case for combined modality therapy. Clinical Oncology, 8(5), 334-335.
18. Hamamoto, S., Tozawa, K., Nishio, H., Kawai, N., & Kohri, K. (2012). Successful treatment of primary malignant lymphoma of the penis by organ-preserving rituximab-containing chemotherapy. International journal of clinical oncology, 17(2), 181-184.
19. Lo, H. C., Yu, D. S., Lee, C. T., Chen, A., Chang, S. Y., & Sun, G. H. (2003). Primary B cell lymphoma of the penis: successful treatment with organ preservation. Archives of andrology, 49(6), 467-470.

## DERRAME PLEURAL COMO COMPLICAÇÃO DE TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR EM PACIENTE PEDIÁTRICO: UM RELATO DE CASO.

### *PLEURAL EFFUSION AS A COMPLICATION OF EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN A PEDIATRIC PATIENT: A CASE REPORT.*

Gilberto PASCOLAT<sup>1</sup>, Maria Júlia Branco RODRIGUES<sup>2</sup>,  
Luiza do Prado ESCUCIATTO<sup>2</sup>, Taijih Tedeski Costa Petters SARDAGNA<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1591

Pascolat G, Rodrigues MJB, Escuciatto LP, Sardagna TTCP. Derrame pleural como complicação de tuberculose extrapulmonar em paciente pediátrico: um relato de caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2020;78(2):59-62.

**RESUMO** - Feminino, 13 anos, deu entrada em um pronto atendimento de um hospital universitário na cidade de Curitiba-PR, referindo diminuição da ingestão alimentar, astenia, febre e tosse seca, com início há 15 dias. Na admissão foi realizado swab nasal para detecção de SARS-CoV-2, o qual apresentou-se negativo. Foram realizados exames laboratoriais e de imagem para investigação do caso clínico, aventando-se a possibilidade de a paciente estar apresentando quadro de lúpus eritematoso sistêmico (LES), pneumonia adquirida na comunidade ocasionando o derrame parapneumônico e tuberculose extrapulmonar. O relato de caso ratificou a importância de se pensar na tuberculose pulmonar e extrapulmonar como possíveis diagnósticos diferenciais em pacientes que apresentam inicialmente quadro típico de dispneia aos mínimos esforços, febre persistente e tosse.

**DESCRITORES** - Derrame pleural, Tuberculose extrapulmonar, Pediatria.

### INTRODUÇÃO

A pleura é formada por uma única camada de células mesoteliais apoiadas sobre a membrana basal e uma fróxua camada de tecido conjuntivo. O líquido pleural é produzido continuamente por interação das forças hidrostáticas e osmóticas da microcirculação e do espaço pleural. Em volume de 0,1 a 0,2 ml/Kg com aproximadamente 1,0 a 1,5 g/dL de proteínas, 1.500 células/mm (como polimorfonucleares, células mesoteliais, monócitos, macrófagos e linfócitos)<sup>1</sup>.

O excesso de líquido na cavidade pleural compõe o derrame pleural. Para a formação deste, um ou mais mecanismos podem interferir na entrada e saída do líquido deste espaço. Mecanismos tais como o aumento da pressão hidrostática da microcirculação sistêmica, a redução da pressão oncótica do plasma, o aumento da permeabilidade capilar pleural ou a redução da pressão no espaço pleural,

bem como alteração da integridade das serosas ou da drenagem linfática<sup>2</sup>.

Assim, apresentaremos um caso sobre derrame pleural em pediatria, sua investigação e seus possíveis diagnósticos diferenciais.

### RELATO DE CASO

Paciente de 13 anos, sexo feminino, deu entrada em um pronto atendimento de um hospital universitário na cidade de Curitiba-PR, no dia 28/07/2020. Referia diminuição da ingestão alimentar e astenia há 15 dias, ocasião na qual foi atendida em unidade básica de saúde. Relatava também que há 3 dias havia iniciado quadro de febre, com temperatura máxima de 39,5°C e tosse seca. Negava coriza, náuseas, vômitos, alteração do hábito urinário, intestinal ou outras queixas. Antes de ser encaminhada ao hospital terciário, foi atendida no dia 27/07/2020 em uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA), próxi-

Trabalho realizado no Serviço de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie.

1 - Médico pediatra chefe do serviço de Pediatria do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie.

2 - Médica formada pela Faculdade Evangélica Mackenzie.

ma a sua casa, aonde foram administrados azitromicina 500mg, captopril 25mg, ceftriaxona 1g e oseltamivir 75mg, realizado radiografia de tórax, além de exames laboratoriais. Negava outros familiares com sintomatologia similar ou contato com pessoas diagnosticadas com tuberculose. Na admissão foi realizado swab nasal para detecção de SARS-CoV-2, o qual apresentou-se negativo, posteriormente.

Ao exame físico de admissão no hospital terciário, apresentava frequência respiratória de 23 ipm, saturação de  $O_2$  de 97% em ar ambiente, com ausculta cardíaca apresentando bulhas hipofonéticas e presença de murmurários vesiculares globalmente ausentes em hemitórax à esquerda, sem sinais de esforço respiratório e sem outras anormalidades. No mesmo serviço foi solicitado radiografia de tórax, a qual apresentou velamento do hemitórax esquerdo, sinal da silhueta prejudicando a avaliação da área cardíaca (imagem 1), e exames laboratoriais: PCR: 5,8; H.B./V.G.: 11,8/35,3; leucócitos: 6.300 com 8% de bastonetes, 32% de segmentados, 7% de eosinófilos, 38% de linfócitos e 15% de monócitos; plaquetas: 473.000. Também foi coletado um parcial de urina, o qual não apresentou anormalidades.

Devido à história de derrame pleural e um possível derrame pericárdico, pela hipofonese de bulhas cardíacas, foi suspeitada a hipótese diagnóstica de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Desta forma, solicitou-se FAN, anticorpo anti-DNA e Waaler, os quais vieram todos não reagentes.

Diante da evolução do quadro, indagou-se a hipótese de pneumonia adquirida na comunidade, sendo iniciado amoxicilina 500mg, via oral, de 8 em 8 horas. Com isso, realizou-se tomografia computadorizada de tórax, a qual apresentou volumoso derrame pleural à esquerda determinando atelectasia compressiva completa do pulmão direito, que se encontra retráido junto ao hilo, pequeno derrame pleural à direita com atelectasias laminares na base pulmonar direita, sem evidentes sinais de processo inflamatório/infeccioso viral (imagem 2), e uma ultrassonografia de tórax, que apresentou derrame pleural de aspecto anecóico em hemitórax esquerdo, com finas septações, medindo 90 mm na região da base. Pela hipofonese de bulhas cardíacas, solicitou-se ecocardiograma, o qual apresentou ventrículo esquerdo de dimensões internas normais e função sistólica global e segmentar normais.

No terceiro dia de internamento hospitalar (DIH) inseriu-se um dreno de tórax em centro cirúrgico, tendo como débito 1.600 ml de líquido amarelo citrino, sem grumos em hemitórax esquerdo. A análise bioquímica e citológica do líquido pleural demonstrou pH: 7,45; presença de leucócitos, sendo 95% de linfócitos; glicose: 73, LDH: 448; proteína: 4,9; albumina: 2,4; amilase: 43; cultura negativa e ADA: 42, sendo característico, portanto, de líquido de aspecto exsudativo com leucocitose de predomínio linfocítico. Desta forma, levantou-se a possibilidade diagnóstica de tuberculose.

No quarto DIH drenou-se mais 600 ml de líquido

pleural, sendo solicitada uma tomografia computadorizada de tórax para controle, a qual apresentou consolidação alveolar subpleural no segmento posterior do lobo inferior esquerdo, sugestivo de pneumonia e pequeno derrame pleural bilateral.

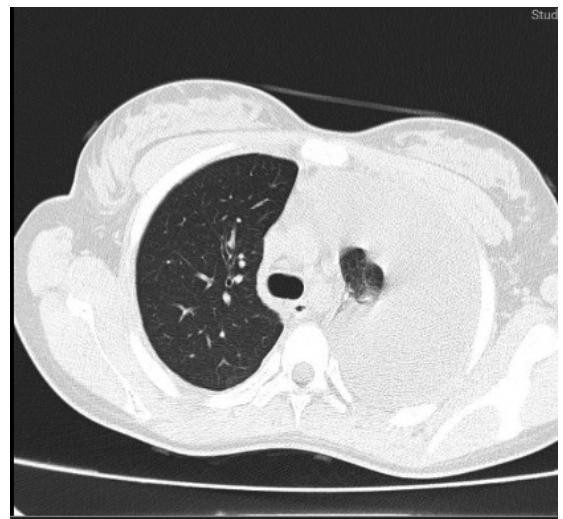
No quinto e sexto DIH obtiveram-se mais 120 ml por dia de líquido pleural e no sétimo DIH, 50 ml, ocasião na qual foi retirado o dreno e realizado radiografia de tórax de controle, a qual não apresentou derrame pleural (imagem 3).

A paciente recebeu alta hospitalar no dia 04/08/2020, sendo prescrita amoxicilina até completar 10 dias de medicação. Dia 11/08/2020 paciente iniciou tratamento com rifampicina, pirazinamida e etambutol para tuberculose. Foi solicitado um exame de BAAR, não sendo visualizados bacilos no escarro.

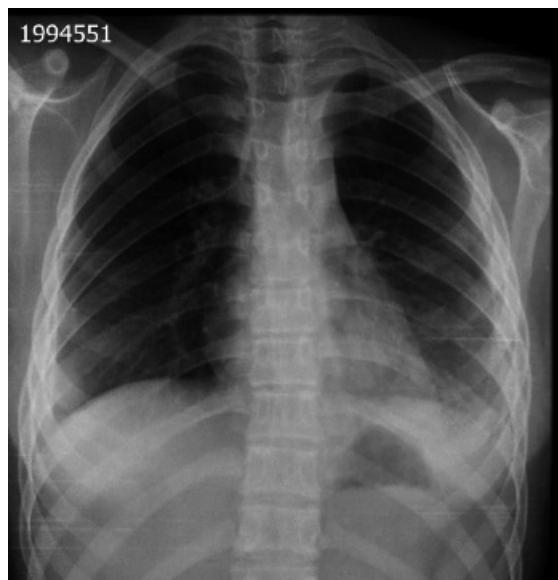
IMAGEM 1



IMAGEM 2



## IMAGEM 3



## DISCUSSÃO

As principais causas de derrame pleural em pacientes pediátricos são pneumonias, seguido de neoplasias, doenças renais, traumas, insuficiência cardíaca e doenças reumatológicas. Dentre as pneumonias, as infecções bacterianas são as que mais comumente levam a complicações como a derrame pleural, e o agente etiológico mais associado é o *Streptococcus pneumoniae*<sup>3</sup>. Dessa forma, a hipótese diagnóstica de derrame pleural parapneumônico para a paciente relatada foi feita logo no início da investigação, iniciando-se a antibioticoterapia. Contudo, as características do líquido pleural da paciente diferiam do padrão do líquido parapneumônico, descartando essa hipótese. O derrame parapneumônico é caracterizado como um exsudato com leucocitose de predomínio de polimorfonucleares<sup>4</sup>, e a análise de líquido pleural dessa paciente mostrou um exsudato com leucocitose de predomínio linfocítico.

O lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune, inflamatória, crônica e multissistêmica que acomete principalmente mulheres jovens<sup>3,4</sup>. O LES pode gerar inflamações de serosas, como pleurites e pericardites, que por consequência podem levar a derrames pleurais e pericárdicos<sup>5</sup>. Como no exame físico de admissão a paciente apresentava murmúrios vesiculares abolidos à esquerda e hipofonese de bulhas cardíacas, foi levantada a hipótese de um derrame pleural associado a um derrame pericárdico. Dessa forma, associado ao fato da paciente ser do sexo feminino, pensou-se em um possível caso de LES. Para investigar mais profundamente essa hipótese, foram solicitados FAN, anticorpo anti-DNA e Waaler, os quais foram todos não reagentes, descartando essa possibilidade diagnóstica. Além disso, posteriormente, a paciente realizou um ecocardiograma que excluiu a presença de

derrame pericárdico.

A tuberculose (TB) é a causa de menos de 1% de todos os casos de derrame pleural nos países ocidentais, sendo que a maioria destes ocorre em regiões endêmicas<sup>6</sup>. A tuberculose pleural é uma das formas mais comuns de tuberculose extrapulmonar<sup>7</sup>. Em pacientes imunocompetentes, a TB pleural pode ter uma apresentação aguda com sintomas de febre, tosse não produtiva, dor pleurítica, sem apresentar aumento de células brancas em sangue periférico. Sintomas mais subagudos como sudorese noturna, calafrios, fraqueza, dispneia e perda ponderal, também podem estar presentes<sup>7</sup>. Esses sintomas corroboram com os apresentados pela paciente do relato, que apresentava sintomas agudos, como febre alta e tosse seca, e sintomas subagudos, como redução de ingestão alimentar e astenia.

O diagnóstico de TB pleural apresenta um desafio, uma vez que os exames convencionais para diagnóstico de TB pulmonar apresentam baixa sensibilidade quando feitos em líquidos pleurais. Portanto, nas regiões endêmicas o diagnóstico pode ser feito pela detecção de linfócito exsudativo na análise do líquido pleural e pelos altos níveis de ADA (adenosine deaminase)<sup>8,9</sup>. Na análise de líquido pleural da paciente relatada, foi evidenciado um exsudato com aumento linfocítico, corroborando com esse diagnóstico. O valor de ADA foi de 42 U/L, sendo superior ao valor discriminatório (40 U/L), recomendado pelo Consenso Brasileiro de Tuberculose<sup>10</sup>.

O exame de BAAR no escarro da paciente teve resultado negativo. Fato que não afasta o diagnóstico de TB pleural, uma vez que a ausência de bacilos no pulmão não exclui a possibilidade de haver infecção exclusivamente na pleura<sup>11</sup>.

A paciente retornou ao pronto atendimento do hospital terciário duas semanas após a alta para acompanhamento. Trouxe consigo os exames solicitados em sua Unidade Básica de Saúde (UBS) após encaminhamento para tratamento da tuberculose extrapulmonar, apresentando VDRL negativo, sorologias para Hepatitis B e C negativas e HIV não reagente. A UBS iniciou investigação para descobrir o bacilífero, tendo encontrado exame de escarro positivo no pai da paciente. Os exames de escarro da mãe e dos irmãos da paciente, bem como seus exames de Raio-X apresentaram-se todos normais.

Com isso, o pai foi orientado a utilizar máscara N95 por quinze dias e iniciar imediatamente o tratamento para TB pulmonar, seguindo as orientações propostas pelo *guideline* de controle de doenças infecto-contagiosas<sup>12</sup>.

## CONCLUSÃO

Sabe-se que a TB é uma doença endêmica no Brasil e ainda precisa ser diagnosticada precocemente para que não ocorram transmissões descontroladas e complicações comuns como o derrame pleural, descrito

neste relato de caso. Diante de um quadro tão rico em sintomas, bem como uma epidemiologia favorável, não se pode ignorar, inicialmente, as hipóteses diagnósticas de derrame parapneumônico e LES.

O relato de caso ratificou a importância de pensar na TB pulmonar e extrapulmonar, como possíveis diagnósticos diferenciais em pacientes que apresentam

inicialmente quadro típico de dispneia aos mínimos esforços, febre persistente e tosse.

O mesmo traz a tona um problema social há muito tempo enfrentado pelo nosso país, a transmissão de doenças que poderiam ser erradicadas ou ao menos evitadas, como a TB, com as medidas de higiene e proteção, bem como adequada cobertura vacinal.

Pascolat G, Rodrigues MJB, Escuiciatto LP, Sardagna TTCP. Pleural effusion as a complication of extrapulmonary tuberculosis in a pediatric patient: a case report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2020;78(2):59-62.

**ABSTRACT** - A 13-year-old female was admitted to an emergency room at a University Hospital in the city of Curitiba-PR, reporting inappetence, asthenia, fever and dry cough, which had started 15 days before. Admission was performed with a nasal swab to detect SARS-CoV-2, which was negative. Laboratory and imaging exams were performed to investigate the clinical case, considering the possibility that a patient might have Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Community-acquired Pneumonia causing parapneumonic effusion and extrapulmonary tuberculosis. The case report confirmed the importance of thinking about pulmonary and extrapulmonary tuberculosis as possible differential diagnoses in patients who presents typical dyspnea to small efforts, persistent fever and cough.

**KEYWORDS** - Pleural effusion, Extrapulmonary tuberculosis, Pediatrics.

## REFERÊNCIAS

1. Silva, G. A. Derrames Pleurais: Fisiopatologia e Diagnóstico. Medicina, Ribeirão Preto, 31: 208-215, abril/junho, 1998.
2. Quesada Guillén Roberto Rosendo, Pozo Abreu Silvia María, Martínez Larrarte José Pedro. Derrames pleurales trasudados y exudados: clasificación. Rev Cuba Reumatol . 2018; 20 ( 3 ): e37.
3. Afsharapaiman, S., Izadi, M., Ajudani, R., Khosravi, M. Pleural Effusion in Children: A Review Article and Literature Review. International Journal of Medical Reviews, 2016; 3(1): 365-370.
4. Marchi Evaldo, Lundgren Fernando, Mussi Ricardo. Derrame pleural parapneumônico e empiema. J. bras. pneumol. 2006; 32 (4):190-196.
5. Magalhães M, Donadi E, Louzada Junior P. Manifestações clínicas do lúpus eritematoso sistêmico. Medicina (Ribeirão Preto Online) [Internet]. 30dez.2003 [citado 3set.2020];36(2/4):409-17. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/752>.
6. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. Paris; 2019.
7. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CF. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. J Thorac Dis. 2015 Jun;7(6):981-91.
8. Jeon D. Tuberculous pleurisy: an update. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2014 Apr;76(4):153-9.
9. World Health Association. Treatment of tuberculosis guidelines. Fourth edition, 2019.
10. Castelo Filho Adauto, Kritski Afrânia Lineu, Barreto Ângela Werneck, Lemos Antonio Carlos Moreira, Netto Antonio Ruffino, Guimarães Carlos Alberto et al . II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. J. bras. pneumol. [Internet]. 2004 June [cited 2020 Sep 03] ; 30( Suppl 1 ): S57-S86. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132004000700002&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132004000700002&lng=en). <https://doi.org/10.1590/S1806-37132004000700002>.
11. Klumb, E.M.; Silva, C.A.A.; Lanna, C.C.D.; Sato, E.I.; Borba, E.F.; Brenol, J.C.T.; et al. Revista Brasileira de Reumatologia. 2015, 55 (1): 1- 21.
12. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Con-
13. trollers Association and CDC. National Tuberculosis Controllers Association. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2005 Dec 16;54(RR-15):1-47.
14. Borba, E.F.; Latorre, I.C.; Brenol,J.C.T.; Kayser,C.; Silva, N.A.; Zimmermann, A.F., et al. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Revista Brasileira de Reumatologia. 2008, 48 (4): 196 – 207.
15. Galindo, C.V.F.; Veiga, R.K.A. Características Clínicas e Diagnósticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico: Uma Revisão. Revista Eletrônica de Farmácia. 2010, 4 (4): 46 – 58.
16. Aringer, M.; Costenbader, K.; Daikh,D.; Brinks,R.; Mosca,M.; Ramsey-Goldman, R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Reumatology. 2019, 71 (9): 1400 – 1412.
17. Diretrizes Brasileiras em Pneumonia Adquirida na Comunidade em Pediatria. J Bras Pneumol. 2007;33(Supl 1):S31-S50.
18. Corrêa, R. A. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade. J Bras Pneumol. 2018;44(5):405-425.
19. Pereira, R. R. et al. Derrame pleural parapneumônico: aspectos clínico-cirúrgicos e revisão da literatura. Rev Med Minas Gerais. 2014; 24 (Supl 2): S31-S37.
20. Santos, C. D. Et al. Pneumonia adquirida na Comunidade Associada ao Derrame Pleural e Empiema: Relato de Caso. Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde, Curitiba, n. 13, set.-dez. 2015.
21. Marchi Evaldo, Lundgren Fernando, Mussi Ricardo. Derrame pleural parapneumônico e empiema. J. bras. pneumol. 2006; 32 (4):190-196.
22. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Tuberculous pleural effusion. Arch Bronconeumol. 2014 Oct;50(10):435-43.
23. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion.
24. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. Respirology. 2010 Apr;15(3):451-8.
25. Udwadia ZF, Sen T. Pleural tuberculosis: an update. Curr Opin Pulm Med. 2010 Jul;16(4):399-406.

## DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EM GESTANTE DE 31 SEMANAS E TRASMISSÃO DE ANTICORPOS PARA NEONATO.

### *COVID-19 DIAGNOSIS IN 31 WEEKS PREGNANT WOMAN AND ANTIBODIES TRANSMISSION TO NEWBORN.*

Isadora Schwaab **GUERINI**<sup>1</sup>, Marcelo Gressler **RIGHI**<sup>2</sup>, Rayana Turra **DAMO**<sup>1</sup>, Rebeca Maria **SABINO**<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1592

Guerini IS, Righi MG, Damo RT, Sabino RM. Diagnóstico de Covid-19 em Gestante de 31 Semanas e Trasmisão de Anticorpos para Neonato. Rev. Méd. Paraná, 2021;79(1):63-65.

**RESUMO** - As repercussões da infecção pelo SARS-CoV-2 - síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 em gestantes e recém-nascidos ainda não são bem conhecidas e as alterações fisiológicas e na imunidade mediada por células aumentam a suscetibilidade à infecção. É relatado caso de paciente de 27 anos, com idade gestacional de 31 semanas, teve quadro de irritação na garganta e contato indireto com indivíduo positivo para Covid-19. Negou odinofagia, febre, mal-estar e outros sintomas. Oronscopia sem anormalidades. Após cinco dias, evoluiu com tosse seca e ageusia, sem alteração na ausculta pulmonar e teste para Covid-19 positivo. Foi prescrita hidroxicloroquina, azitromicina e paracetamol. Evoluiu bem e a gestação se manteve saudável. O parto por cesárea ocorreu às 38 semanas e 4 dias gestação, sem intercorrências, apresentando o recém-nascido boa vitalidade e peso adequado. Coletou-se a sorologia (IgG e IgM) para Covid-19 no neonato, sendo o IgG reagente.

**DESCRITORES** - COVID-19, Gravidez, Diagnóstico, Imunologia, Imunoglobulinas.

### INTRODUÇÃO

A infecção pelo coronavírus (COVID-19) é causada pelo novo vírus SARS-CoV-2 - síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2. O primeiro caso que se tem notícia foi em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, a partir de quando a doença rapidamente se alastrou para outros países. O quadro clínico geralmente apresenta febre, tosse e, frequentemente, pneumonia é observada nos exames de imagem. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima uma taxa global de mortalidade, variando de 3 a 4%, com uma alta taxa de pacientes que necessitam de internação em unidades de terapia intensiva (UTI).<sup>1</sup>

Durante a gravidez, ocorrem mudanças fisiológicas que tornam a mãe mais vulnerável a infecções graves. Essas alterações incluem aumento do consumo de oxigênio, aumento do diâmetro transversal da caixa torácica e elevação do nível do diafragma, os quais diminuem a tolerância materna à hipóxia. Alterações no volume pulmonar e vasodilatação podem levar ao edema da mucosa e ao aumento das

secreções no trato respiratório superior. Constatou-se, em 2009, no surto de infecção viral por H1N1, que as gestantes tinham quatro vezes mais chances de serem internadas. A pneumonia é a terceira causa indireta mais comum de morte materna e requer suporte ventilatório em 25% dos casos.<sup>1</sup>

Além disso, alterações na imunidade mediada por células contribuem para o aumento da suscetibilidade à infecção por organismos intracelulares, como vírus. Em relação ao feto e ao recém-nascido, a imaturidade dos sistemas imunológicos inatos e adaptativos os tornam altamente suscetíveis a infecções.<sup>2</sup>

Em contrapartida, a maioria dos casos notificados de infecção por COVID-19 em pacientes gestantes apresentou um curso leve ou assintomático da doença, com apenas poucos casos, necessitando de internação em UTI, e apenas alguns casos notificados que requeriam ventilação mecânica.<sup>3</sup>

As repercussões da infecção pelo SARS-CoV-2 em gestantes e recém-nascidos ainda não são bem conhecidas. A transmissão vertical parece possível, mas não foi documentada. Ademais, o vírus não foi

Trabalho realizado na Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus Francisco Beltrão.

1 - Discente do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus Francisco Beltrão

2 - Docente do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus Francisco Beltrão

encontrado em fluido amniótico, placenta, sangue do cordão umbilical e amostras de leite materno, possibilitando o aleitamento materno com proteção.<sup>4</sup>

Recentemente, observaram-se anticorpos IgM específicos do vírus no sangue neonatal imediatamente após o nascimento, com testes negativos no RT-PCR de swab nasofaríngeo, em recém-nascidos com mães infectadas. Dado que o IgM não costuma atravessar a barreira placentária devido à sua estrutura, é possível que o IgM tenha sido produzido no feto em resposta à transmissão vertical do vírus. No entanto, isso não é evidência conclusiva, e também pode ser devido a alterações placentárias que permitem a passagem de IgM, ou testes falsos positivos.<sup>3</sup>

## METODOLOGIA

As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário e registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais a paciente gestante e o neonato foram submetidos. Os dados foram analisados e suas informações relacionadas com artigos obtidos por meio da revisão de literatura.

O objetivo do presente trabalho foi relatar um caso de Covid-19 em gestante, com bebê nascido com IgG reagente e relacionar com os dados presentes na literatura.

## RELATO DE CASO

Paciente de 27 anos, sexo feminino, branca, primigesta. Possuía boa saúde geral, sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes, não fazia uso de medicamentos e negava vícios e alergias. Realizava acompanhamento pré-natal de rotina, com gestação tranquila, sem queixas e com exames normais.

Cerca de cinquenta dias antes do parto, com idade gestacional de 31 semanas, procurou o médico com quadro de irritação na garganta e história de contato prévio indireto com indivíduo positivo para Covid-19. A oroscopia não demonstrou anormalidades. Negou odinofagia, febre, mal estar e outros sintomas. Foi receitado Tylenol 750mg e optou-se pela observação do quadro da paciente. Após cinco dias, paciente evoluiu com tosse seca e ageusia, mas sem alteração na ausculta pulmonar, sendo solicitado o teste para Covid-19 que resultou positivo. Foi prescrito hidroxicloroquina 400mg e astro 500mg, o Tylenol foi mantido. A paciente evoluiu bem e a gestação se manteve saudável. A ecografia realizada demonstrou posição cefálica, feto com morfologia normal, placenta anterior, líquido amniótico normal, idade gestacional de 31/32 semanas, peso de 1928g e doppler normal, semelhante às anteriores. Paciente estava pesando 79 kg, com pressão arterial de 120/80 mmHg. Batimentos cardíofetais e movimento fetal estavam presentes.

O parto por cesárea ocorreu às 38 semanas e 4 dias gestação, sem intercorrências, apresentando o re-

cém-nascido boa vitalidade e peso adequado. Coletou-se a sorologia (IgG e IgM) para Covid-19 no neonato, sendo o IgG reagente.

## DISCUSSÃO

Mulheres grávidas estão no grupo de risco devido mudanças fisiológicas e imunológicas, contudo não há evidências que essas são mais suscetíveis à infecção por COVID-19 comparado com o restante da população. Além disso, as manifestações clínicas de COVID-19 em gestantes parecem não diferir de pacientes não grávidas<sup>5</sup>, como registrado no caso apresentado, o qual a gestante infectada apresentou apenas sintomas leves, sem a necessidade de internamento, com o restante da gestação sem anormalidades. Deve-se destacar que a paciente mencionada não possuía nenhuma doença de base, histórico de gestações de risco, abortos e era saudável.

Contudo, alguns casos descritos na literatura precisaram de admissão na unidade de terapia intensiva e/ou de ventilação mecânica.<sup>3</sup> Como complicações foram relatados sofrimento fetal, ruptura de membrana e nascimento prematuro.<sup>5</sup> Gestantes que possuem doenças de base, como por exemplo, hipertensão, obesidade e asma, apresentam uma taxa de complicações mais elevadas.<sup>8</sup>

Foi evidenciado na literatura que, recém-nascidos com mães infectadas ou previamente infectadas são submetidos ao teste sorológico e, preferencialmente ao RT-PCR (padrão-ouro).<sup>3,6,7</sup> No caso demonstrado foi testado apenas a sorologia.

Sabe-se que dos seis tipos de coronavírus que infectam humano, com exceção dos betacoronavírus SARS e MERS que podem levar a eventos adversos na gravidez, os quatro restantes (alfacoronavírus HCoV-229E e HCoV-NL e betacoronavírus HCoV-OC43 e HCoV-HKU1) podem atravessar a barreira placentária, infectando o feto.<sup>5</sup>

Em um caso na literatura, foi observado imediatamente, após o nascimento, sangue neonatal com anticorpos IgM, levando a dedução que esses anticorpos teriam sido produzidos no feto devido a transmissão vertical. Ademais, foram reportados vários casos de recém-nascidos testados positivos com RT-PCR após 16 a 30 horas do parto, levantando a hipótese de uma provável transmissão vertical também.<sup>3</sup> Contudo, foram testadas amostras de placenta, muco vaginal e líquido amniótico sem evidências de COVID-19, o que mostra a falta de evidências para concluir que a transmissão fetal aconteça.<sup>8</sup>

No recém-nascido mencionado no caso, foi testado positivamente para IgG. Como sabe-se que esse anticorpo ultrapassa a barreira placentária, induz a grande probabilidade desse anticorpo ser materno, corroborada ainda pela testagem negativa de IgM. Testes sorológicos no não possuem unanimidade nos resultados, sendo que alguns neonatos possuíam RT-PCR positivo

com sorologia negativa.<sup>3</sup>

A IGUOG Guidance recomenda a permissão do parto vaginal se este é espontâneo e seu progresso satisfatório, contudo o segundo estágio deve ser encurtado para evitar estender o contato próximo entre a equipe médica e paciente. A cesárea de emergência é necessária em caso de choque séptico, falência de órgãos aguda ou estresse fetal. A infecção de COVID-19 não deve por si só ser uma indicação para determinado tipo de parto, deve-se tomar decisões individuais, considerando as condições fetais e maternas.<sup>5</sup> A escolha do parto via cesárea foi feita independente do diagnóstico de COVID-19, visto que a paciente já estava recuperada.

A prescrição da hidroxicloroquina deve-se a sua característica imunomoduladora, com capacidade de prevenir inflamação e danos nos órgãos. Ela ser considerada um agente terapêutico em potencial para casos de infecção de SARS-CoV-2 em grávidas.<sup>1</sup> Como ainda está em fase de estudos, não é possível afirmar que o fato da gravidez e do desfecho favorável seja devido ao uso da droga.

## CONCLUSÃO

O caso relatado se assemelha aos demais casos de gestantes infectadas notificados, qual seja de um quadro brando da doença, contrariando a suscetibilidade a que as mães estão sujeitas devido ao acréscimo no consumo de oxigênio, aumento do diâmetro transversal da caixa torácica e ascensão do nível do diafragma, os quais reduzem a tolerância materna à hipóxia.

A transmissão vertical não foi documentada, e, neste relato, o recém-nascido foi testado positivamente para IgG, sugerindo a possibilidade deste anticorpo ser de origem materna, ratificada ainda pela testagem negativa de IgM.

A decisão por determinado tipo de parto não deve ser tomada levando-se em conta somente o fato de a paciente estar infectada pelo coronavírus, mas sim considerar as características fetais e maternas.

Por fim, a paciente evoluiu bem com o uso de hidroxicloroquina, mas não se pode generalizar seus efeitos, visto que são necessários mais estudos acerca dessa prescrição.

---

Guerini IS, Righi MG, Damo RT, Sabino RM. Covid-19 Diagnosis in 31 Weeks Pregnant Woman and Antibodies Transmission to Newborn. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):63-65.

**ABSTRACT** - The repercussions of SARS-CoV-2 infection - severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnant women and newborns are still not well known and the physiological changes and cell-mediated immunity increase susceptibility to infection. A case of a 27-year-old patient, with a gestational age of 31 weeks, who had irritation in the throat and indirect contact with a positive individual for Covid-19 is reported. She denied odynophagia, fever, malaise and other symptoms. Oroscopy without abnormalities. After five days, she developed a dry cough and ageusia, with no change in pulmonary auscultation and a positive Covid-19 test. Hydroxychloroquine, azithromycin and paracetamol were prescribed. She evolved well and the pregnancy remained healthy. Cesarean delivery took place at 38 weeks and 4 days of gestation, with no complications, with the newborn having good vitality and adequate weight. Serology (IgG and IgM) was collected for Covid-19 in the neonate, with IgG being reagent.

**KEYWORDS** - COVID-19, Pregnancy, Diagnosis, Immunology, Immunoglobulins.

---

## REFERÊNCIAS

1. Castro P, Matos AP, Werner H, Lopes FP, Tonni G, Araujo Júnior E. Covid-19 and Pregnancy: an overview. Rev Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / Rbgo Gynecology And Obstetrics [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Nov 10]; 42(7): 420-426. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1713408>.
2. Zaigham M, Anderson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Nov 13]; 99(7): 823-829. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262097/>
3. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, Larosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. American Journal Of Perinatology [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Nov 15]; 37(8): 861-865. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1710050>
4. Carvalho WB. Neonatal SARS-CoV-2 infection. Clinics [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Nov 12]; 75, e1996. Disponível em: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1996>.
5. Rajewska A, Mikołajek- Bedner W, Lebdowicz-Knul J, Sokolowska M, Kwiatkowski S, Torbé A. COVID-19 and pregnancy – where are we now? A review. Journal Of Perinatal Medicine [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Nov 15]; 48(5): 428-434. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2020-0132>.
6. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang, S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. Rev do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Nov 10]; 62: e62; 1-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946202062062>.
7. Costa REAB, Pompeu JGF, Querido ACCM, Campos LNR, Calaça MB, Silva AN, Sousa JP, Cassiano VA, Araujo CRSM, Aleluia RGG. Principais Complicações Relacionadas à COVID-19 na Gravidez. Research, Society And Development [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Nov 15]; 9(8): 1-14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.5880>.
8. Ramiro NCMP, Pereira MS, Souza RS, Aver LA. Repercussões fetais e possíveis complicações da COVID-19 durante a gestação. Saúde Coletiva Barueri [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Nov 10]; 10(54): 2679-2690. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.36489/saudecoletiva.2020v10i54p2679-2690>.

## INFECÇÃO POR HSV-1, DO CORTICOIDE AO TRANSPLANTE: RELATO DE CASO.

### *HSV-1 INFECTION, FROM CORTICOID TO TRANSPLANT: CASE REPORT.*

Alessandra Poline **DE OLIVEIRA**<sup>2</sup>, Bernardo **REICHERT**<sup>2</sup>, Hamilton **MOREIRA**<sup>3,4,5</sup>,  
Lucas **SHIOKAWA**<sup>3,6</sup>, Rodrigo Caporrino **MOREIRA**<sup>1</sup>, Thiago Ceschin **MAESTRI**<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1593

De Oliveira AP, Reichert B, Moreira H, Shiokawa L, Moreira RC, Maestri TC. Infecção por HSV-1, do Corticoide ao Transplante: Relato de Caso. Rev. Méd. Paraná, 2021;79(1):66-71.

**RESUMO** - INTRODUÇÃO: O herpes vírus simples está presente em cerca de 67% da população até os 50 anos. O herpes vírus tipo I apresenta, geralmente, repercussões acima da região umbilical, como por exemplo a ceratite herpética, que necessita de um diagnóstico e tratamento precoce, a fim de diminuir a morbidade da doença. OBJETIVO: Relatar o caso de um paciente com histórico de ceratite herpética que evoluiu com um quadro de perfuração corneana devido ao uso indiscriminado de corticoide. RELATO DE CASO: homem, 57, vem ao consultório com queixas de incômodo e vermelhidão em olho direito. Este com diagnóstico prévio de herpes com recidiva de endotelite e ceratite herpética, e por isso iniciado Maxidex®, colírio, por conta. À biomicroscopia de olho direito indicou úlcera geográfica grande associada a uma área de afinamento central importante da córnea. Colírio suspenso com início de antiviral. Ao retorno, foi confirmado a perfuração corneana e o transplante corneano foi imediatamente indicado. CONCLUSÃO: O caso ilustra a importância da orientação correta ao paciente, reforçando a necessidade de acompanhamento oftalmológico constante especialmente nos casos de pacientes com herpes recorrente, ou imunossupressão visto as peculiaridades de suas diferentes formas e a rápida instalação de complicações oculares da infecção herpética tal como as consequências do uso indiscriminado de corticoides.

**DESCRITORES** - Ceratite herpética, Corticoide, Transplante de córnea.

### INTRODUÇÃO

Segundo a OMS, o herpes vírus simples (HSV) acomete cerca de 67% da população mundial abaixo de 50 anos, o que representa cerca de 3,7 bilhões de pessoas infectadas. Esse número apresentou uma acelerada curva de crescimento nos últimos 5 anos.

O HSV pode ser dividido em tipo I com predominio de infecção e repercussão acima da região umbilical, como por exemplo a ceratite herpética; e tipo II, que é relacionado a infecção e repercussão abaixo da cintura. A infecção primária causada pelo HSV-1, em sua maioria, é assintomática e auto-limitada. Desse modo, o vírus migra ao gânglio trigêmio, tornando-se latente. Eventualmente, esse agente pode ser reativado através de alguns fatores desencadeantes, como: infecções febris, exposição

solar, estresse, entre outros. Isso ocorre por meio de mecanismos fisiopatológicos ainda não bem elucidados (FREITAS; AVARENGA; LIMA, 2001). Após a reativação o vírus migra para os tecidos periféricos (mucosa, córnea, íris) caracterizando a infecção recorrente (VALERIO; LIN, 2019).

Com relação as repercussões oftalmológicas causadas pelo HSV-I, pode-se mencionar o acometimento das estruturas oculares externas, dentre elas a ceratite herpética (LIESEGANG, 2001). Essa doença corneana apresenta múltiplas manifestações, podendo ser neonatal, primária ou recorrente, que requerem tratamentos direcionados e distintos entre si. Isso coloca o oftalmologista frente a uma doença de difícil diagnóstico e tratamento (FREITAS; AVARENGA; LIMA, 2001).

O diagnóstico clínico etiológico precoce, de

Trabalho realizado no Hospital Médicos de olhos SA, Curitiba, PR.

1 - Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade Evangélica Mackenzie de Medicina do PR. (FEMPAR).

2 - Acadêmicos da Universidade Positivo (UP).

3 - Médicos do serviço de oftalmologia do Médicos de olhos SA.

4 - Professor da cadeira de oftalmologia na FEMPAR.

5 - Orientador.

6 - Co-orientador.

cada manifestação da ceratite herpética, adjunto ao início imediato do tratamento apropriado podem decrescer, drasticamente, a morbidade da doença. Quando não bem conduzida, essa doença pode levar a opacificação severa da córnea. Nos casos mais graves, tanto a infecção quanto a inflamação exacerbada levam a perfuração corneana pela necrose tecidual (FREITAS; AVARENGA; LIMA, 2001).

## OBJETIVO

Relatar o caso de um paciente com histórico de ceratite herpética de repetição que evoluiu com um quadro de perfuração de córnea devido ao uso indiscriminado de corticoide.

## RELATO DO CASO

Paciente masculino, 57 anos, aposentado, vem ao atendimento do Médicos de Olhos SA (julho/2019) com queixas de dor leve e sensibilidade a luz olho direito (OD) há 3 dias, associado a embacamento visual ocular. Relatava que possuía diagnóstico de herpes há cerca de 10 anos, com último episódio de reativação 4 meses antes desta consulta. Neste episódio, o tratamento estabelecido foi a administração de aciclovir 2g/dia, via oral (VO), por 20 dias. Após esse período iniciou-se profilaxia com aciclovir 800mg/dia, VO, por 4 meses. Paciente em uso de timolol. Ao exame oftalmológico foi identificado pressão intra-ocular (PIO) acima do normal ( $>21\text{mmHg}$ ). Na biomicroscopia ocular (BIO) identificaram-se edema localizado e precipitados ceráticos (PKS) em OD. Como os sinais indicavam o acometimento endotelial corneano (endotelite), foi indicada administração de Maxidex® 1mg/ml, colírio, de 4/4h por 7 dias e de 12/12h do sétimo ao décimo quarto dia, e a profilaxia com aciclovir 800mg/dia, via oral, foi mantida. Solicitou-se que o paciente mantivesse o tratamento com timolol e que retornasse ao consultório após 2 semanas.

Ao retorno (agosto/2019), a BIO já não demonstrava edema corneano. Foi prescrito Maxidex®, colírio, de 12/12h por 7 dias, reduzindo para uma vez ao dia do 7º ao 14º dia de tratamento, sendo mantido o uso de aciclovir 800mg/dia, via oral. Indicou-se retorno em 2 semanas para seguimento.

Na consulta subsequente (agosto/2019), paciente queixou-se novamente de incômodo em OD. A BIO de OD confirmou novamente edema corneano leve. Assim, foi instituído Maxidex®, colírio, com desmame mais lento, inicialmente de 8/8h por 20 dias, passando para 12/12h por 20 dias e retornando para uma vez ao dia por 20 dias, e foi mantido o uso de aciclovir 800mg/dia, via oral. Solicitou-se o retorno do paciente em 3 semanas.

Ao regresso (setembro/2019), paciente queixa-se de sensação de corpo estranho associado a sensibilidade à luz em OD. BIO de OD identifica ceratite epitelial

dendrítica clássica. Dado esse achado, foi suspenso o uso de Maxidex®, colírio, e implementado Hervirax® 30mg/g, pomada, 5 vezes ao dia por 10 dias, associado a lubrificação ocular com Hyabak®, 3 vezes ao dia.

Na reavaliação da semana seguinte (setembro/2019), BIO de OD indicou epitélio corneano fechado associado a edema. Hervirax® e Hyabak® foram mantidos, e acrescentou-se Maxidex®, colírio, uma vez ao dia até a próxima consulta. Solicitou-se retorno em uma semana.

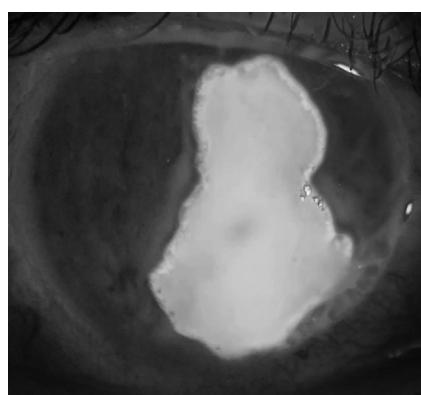
Na sequência (setembro/2019), BIO de OD mostrou epitélio corneano fechado sem edema de córnea. Manteve-se o uso de Maxidex® 1x/dia por 1 mês e Hyabak®, e foi suspenso o Hervirax®. O retorno foi agendado para dois meses depois da última consulta.

Paciente retornou após quatro meses (janeiro/2020) relatando piora significativa de OD. Na BIO de OD foi constatado epitélio corneano fechado, hiperemia conjuntiva leve, edema corneano central e leve PKS. A PIO do paciente se encontrava normal. Foi estabelecido o diagnóstico de endotelite. Indicou-se Maxidex®, colírio, de 3/3h por 7 dias, passando para 4/4h por 7 dias, e até o 21º dia com administração de 6/6h. Indicou-se retorno em três semanas.

Na reavaliação (fevereiro/2020) a BIO de OD do paciente indicou ótima cicatrização, sem edema e sem PKS. Foi prescrito Maxidex®, colírio, de 8/8h por 7 dias, passando para 12/12h por 7 dias, uma vez ao dia por 20 dias, e por fim, dias alternados por mais 20 dias. Paciente questionou se seria possível realizar transplante de córnea para melhora da visão, sendo orientado que o ideal seria aguardar 1 ano desde a última reativação.

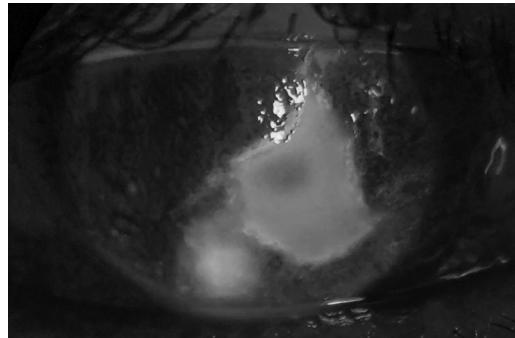
Após 3 meses (maio/2020) o paciente retorna ao consultório queixando-se de um leve incômodo e vermelhidão conjuntival. Relata que achava que o herpes havia recidivado e devido a isso iniciou a administração de Maxidex®, colírio, por conta. BIO de OD indica úlcera geográfica grande associada a uma área de afinamento central importante na córnea (Figura 1). O uso com Maxidex® suspenso imediatamente sendo prescrito Aciclovir 2g/dia, VO, e Hervirax® 30mg/g, pomada, 5 vezes ao dia e Hyabak® 3 vezes ao dia. Foi solicitado retorno em 5 dias.

FIGURA 1 - ÚLCERA GEOGRÁFICA



Na sequência (maio/2020), a BIO de OD indicou redução da úlcera, entretanto, o afinamento da área central da córnea agravou-se (Figura 2). Foi explicado sobre o possível risco de perfuração corneana, bem como seus sintomas. O tratamento foi mantido e o paciente foi orientado a retornar ao consultório em 3 dias ou imediatamente caso sentisse algum sintoma relacionado à perfuração.

FIGURA 2 - AUMENTO DO AFINAMENTO CENTRAL DA CÓRNEA



Na reavaliação (maio/2020), a BIO de OD constatou que a úlcera reduziu mais um pouco, mas que o afinamento grave da córnea se tornou paracentral (Figura 3). Foi solicitado tomografia de coerência óptica (OCT) da córnea direita que indicou espessura corneana mínima de 98µm na área acometida (Figura 4). O tratamento foi mantido e o paciente foi orientado a retornar em 5 dias.

FIGURA 3 - AFINAMENTO PARACENTRAL

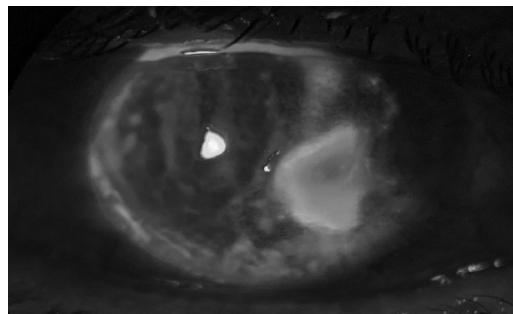
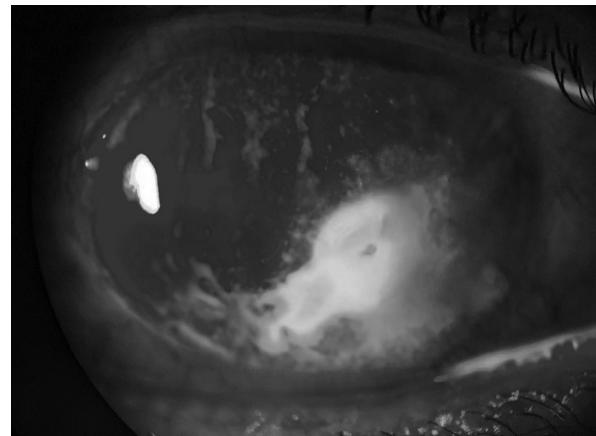


FIGURA 4 - OCT DE CÓRNEA



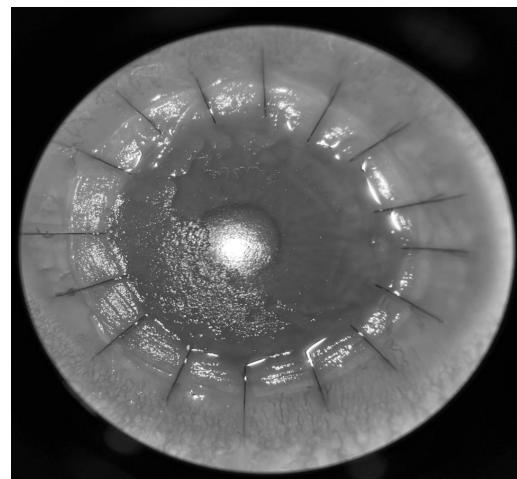
Ao retorno (maio/2020), apresentava Seidel positivo provocado pela digitopressão, confirmando a perfuração corneana. Assim, foi imediatamente indicado o transplante tectônico. (Figura 5)

FIGURA 5 - PERFURAÇÃO DE CÓRNEA



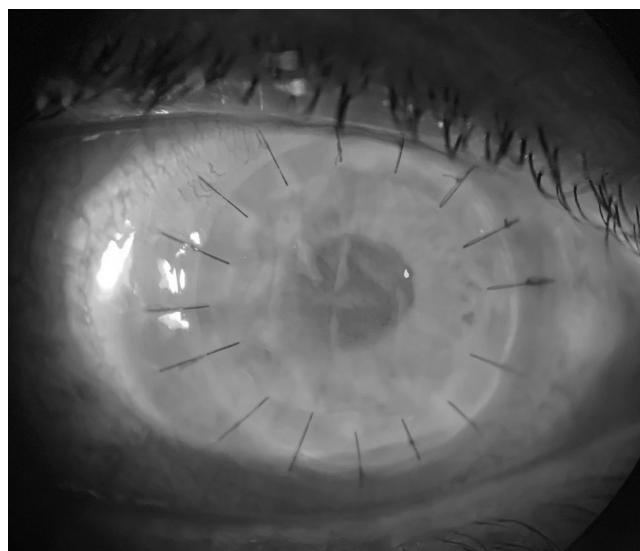
O transplante penetrante (maio/2020) foi realizado sem qualquer intercorrência. Em relação ao botão doador, havia contagem endotelial abaixo do ideal (sendo classificado como enxerto “Tectônico”), entretanto a qualidade macroscópica desta córnea era considerada boa. (Figura 6).

FIGURA 6 - INTRAOPERATÓRIO



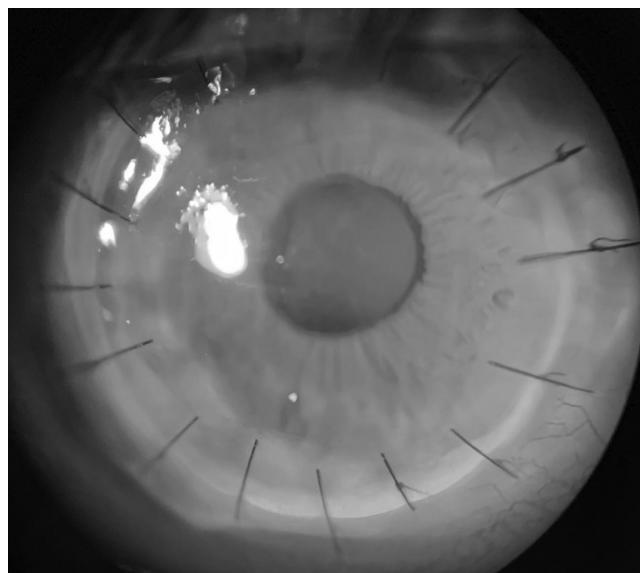
Ao 4º dia de pós-operatório (maio/2020) foi identificado edema de córnea (+++/4) e tonometria normal. O planejamento é de se usar colírio antibioticó por 14 dias, aciclovir dose terapêutica (2g/dia) por 14 dias seguido de redução para dose profilática (800mg/dia) por no mínimo 6 meses, e Maxidex®, colírio, de acordo com resposta inflamatória (inicialmente de 6/6h). (Figura 7).

FIGURA 7 - EDEMA +++/4



Ao 16º de pós-operatório (junho/2020) foi assinalada uma melhora importante do edema (+/4). O tratamento profilático com aciclovir (800mg/dia) foi mantido e a administração de Maxidex, colírio, teve sua frequência aumentada (4/4h). (Figura 8).

FIGURA 8 - EDEMA +/4



## DISCUSSÃO

A infecção pelo HSV-1 ocorre através da interação com gotículas de saliva ou por meio do contato com vesículas ativas. Entretanto, apesar de mais de 60% da população ser portadora latente do vírus, apenas 4 % desenvolvem a forma clínica da doença, tendo como manifestação mais comum o surgimento súbito de erupções ao redor da boca. O acometimento ocular primário não é comum, e quando ocorre é manifestado por conjuntivite associada a adenopatia pré-auricular e vesículas na região periocular (SMOLIN; THOFT, 1994).

Após a infecção primária o vírus segue rumo ao gânglio trigeminal via neurônios sensoriais por fluxo axoplasmático retrógrado. Depois de 2 a 3 semanas o agente entra em estado latente e assim permanece até a sua reativação. Esse processo é desencadeado, por exemplo, por febre, exposição a radiação UV, hormônios e estresse emocional ou físico (ROIZMAN; WHITTELEY 2013). Como resultado, o vírus, agora ativo, migra do gânglio - pelos ramos periféricos mandibular, maxilar e oftálmico do trigêmeo - para a boca, nariz e olhos respectivamente (SMOLIN; THOFT, 1994).

Assim, surge a infecção ocular recorrente pelo HSV-1, que é dividida em três principais manifestações: ceratite epitelial, ceratite estromal e endotelite. Essas apresentações podem ocorrer individualmente ou associadas (SMOLIN; THOFT, 1994).

A ceratite epitelial herpética é caracterizada pelo afinamento do epitélio, bem como pelo aparecimento de úlceras com ramificações dendríticas ou em forma de mapa (geográfica). Essas alterações são causadas pela reação de células inflamatórias - leucócitos polimorfonucleares - e pelo próprio vírus que se espalha de célula a célula. Sinais e sintomas como lacrimejamento, irritação ocular, fotofobia e visão embaçada são comuns, podendo estar associados a uma conjuntivite. Ao exame oftalmológico é identificado sensibilidade reduzida ou ausente na córnea afetada. Na biomicroscopia pode-se observar ulcerações dentríticas ou geográficas, coradas com fluoresceína ou rosa bengala, na região central da córnea, que indicam ceratite epitelial herpética até que se prove ao contrário. Ocasionalmente, devido ao imunocomprometimento sistêmico ou ao uso inapropriado de corticoide, essas lesões podem se associar a um edema estromal severo, o que trás resultados assustadores à perda visual do paciente, levando a um pior prognóstico da doença (SMOLIN; THOFT, 1994; LOBO et al, 2019).

Já a ceratite estromal é uma inflamação principalmente mediada pelo sistema imune, embora partículas virais possam persistir em estados latentes ou ativos no estroma da córnea, ou espalhar-se por infecção epitelial - ceratite necrotizante. A replicação do vírus na córnea desencadeia a sinalização imune inata com a produção de citocinas pelas células epiteliais e estromais da córnea. Desse modo ocorre um influxo de células inflamatórias, predominantemente neutrófilos, que limitam a disseminação viral dentro do tecido. Entretanto, uma segunda onda de neutrófilos é ativada dias depois devido a resposta imune adaptativa iniciada pelas células T CD4+. Essa ativação adiciona citocinas e proteases extracelulares degradadoras da matriz celular, conduzindo a uma inflamação característica, bem como a destruição estromal (LOBO et al, 2019).

A endotelite geralmente ocorre em associação com a ceratite estromal, e pode ser precedida por episódios de ulceração dendrítica ou elevação da pressão intraocular. Além disso, essa manifestação é caracterizada por uma linha de PKS demarcando zonas edematosas e não

edematosas na córnea (SMOLIN; THOFT, 1994; LOBO et al, 2019).

O tratamento da herpes ocular é feito com corticoide tópico e antiviral oral ou pomada. No caso da ceratite epitelial, a agressão à córnea decorre da ação do vírus HSV-1. Então, a implementação do antiviral isolado é o tratamento de escolha, pois reduz a gravidade e duração da doença em 1 semana (VALERIO; LIN, 2019). O corticoide também pode ser associado para controle da inflamação, porém, somente após o fechamento do epitélio, já que seu uso inapropriado pode levar a disseminação e penetração do vírus com possível evolução para a doença estromal (LOBO et al, 2019). Quando o patógeno atinge a camada estromal ocorre a ativação do sistema complemento que, apesar de sua especificidade, leva a neovascularização, linfangiogênese, opacificação e cicatrização do tecido corneano (VALERIO; LIN, 2019; KOUJAH et al, 2018). Para o controle dessa resposta, além do uso do antiviral, é indicado o uso de corticoide tópico. Esse também deve ser feito de forma cuidadosa, devido ao risco de recorrência e piora da inflamação (KALEZIC et al, 2018). O tratamento da ceratite endotelial segue o modelo da estromal, devendo ser administrado antiviral seguido de corticoide após alguns dias (VALERIO; LIN, 2019).

Com relação ao esquema terapêutico da ceratite epitelial, o antiviral tópico e oral tem a mesma eficácia, sendo possível a escolha de acordo com a preferência do paciente. Geralmente opta-se por via oral devido a comodidade e para evitar a potencial toxicidade às células epiteliais. Os agentes orais são: aciclovir 400mg, 5 vezes por semana ou Valaciclovir 500mg, 3 vezes por semana - a desvantagem do Valaciclovir é seu maior preço. O tratamento deve perdurar por uma semana após a cura das lesões. Já a solução tópica é feita com aciclovir 3%, 5 vezes ao dia. Seu uso deve ser mantido por 3 dias após o desaparecimento das feridas. Caso o aciclovir pomada não esteja disponível é possível fazer o uso de ganciclovir 0,15%, gel, 5 vezes por semana até a melhora epitelial, e depois 3 vezes ao dia por 1 semana (SUGAR, 2020).

Na ceratite estromal e endotelial o glicocorticoide mais usado é o acetato de prednisolona 1% em suspensão oftálmica 4 vezes por dia. Esse pode ser mantido por várias semanas dependendo da resposta imune, sendo que alguns pacientes necessitam de seu uso por meses ou até anos. O esquema terapêutico dos antivi-

rais segue o modelo de tratamento da ceratite epitelial, sendo seu uso indicado até o cessamento do corticoide. Não há evidências que indiquem a associação de aciclovir oral e tópico simultaneamente.

A terapia profilática com antivirais crônicos reduz a taxa de reativação da doença e seu uso deve ser implementado de acordo com as características individuais de recorrência (SUGAR, 2020).

Desse modo, o caso supra citado ilustra como pode evoluir de forma desfavorável uma enfermidade relativamente comum nos ambulatórios de oftalmologia. Vários fatores podem favorecer o desfecho negativo: pacientes atópicos, imunodeprimidos, e até mesmo a toxicidade da medicação tópica usada no tratamento.

O paciente em questão apresentou-se em um primeiro momento com a manifestação endotelial refratária da doença, que responde muito bem a corticoides tópicos, por ser uma agressão fundamentalmente de origem imune. Por algum motivo, seja por imunossupressão desconhecida ou por características próprias do paciente, visto o histórico de recorrência constante da doença, ele evoluiu para a forma epitelial clássica. O manejo seguiu a literatura, suspendendo-se o corticoide e iniciando de forma agressiva o anti-viral (aciclovir). O paciente ao fazer o uso de corticoide tópico sem a orientação médica, devido ao reaparecimento dos sintomas, acabou estimulando a progressão da doença epitelial. Isso culminou no aparecimento da úlcera geográfica e de complicações que levaram ao afilamento e perfuração da córnea, levando a necessidade de transplante tectônico.

## CONCLUSÃO

O caso ilustra a importância da orientação correta ao paciente, reforçando a necessidade de acompanhamento oftalmológico constante especialmente nos casos de pacientes com herpes recorrente, ou imunossupressão, visto as peculiaridades de suas diferentes formas e a rápida instalação de complicações oculares.

Com isso, ressalta-se as diferentes abordagens frente às diferentes apresentações de uma mesma doença, suas possíveis complicações e a importância de orientar o paciente de forma correta sobre o uso e riscos da medição prescrita.

De Oliveira AP, Reichert B, Moreira H, Shiokawa L, Moreira RC, Maestri TC. HSV-1 Infection, From Corticoid to Transplant: Case Report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):66-71.

**ABSTRACT** - INTRODUCTION: Herpes simplex virus is present in about 67% of the population up to 50 years of age. Herpes virus type I generally has repercussions above the umbilical region, such as herpetic keratitis, which requires early diagnosis and treatment in order to reduce the disease's morbidity. OBJECTIVE: To report the case of a patient with a history of herpetic keratitis who developed corneal perforation due to indiscriminate use of corticosteroids. CASE REPORT: man, 57, comes to the office with complaints of discomfort and redness in his right eye. This with previous diagnosis of herpes with recurrence of endothelitis and herpetic keratitis, and for this reason Maxidex®, eye drops, started. Biomicroscopy of the right eye indicated a large geographical ulcer associated with an important central thinning area of the cornea. Suspended eye drops with onset of antiviral. Upon return, the Korean perforation was confirmed and the corneal transplant was immediately indicated. CONCLUSION: The case illustrates the importance of correct patient guidance, reinforcing the need for constant ophthalmological monitoring especially in cases of patients with recurrent herpes, or immunosuppression given the peculiarities of its different forms and the rapid installation of ocular complications of herpetic infection as well as the consequences of indiscriminate use of corticosteroids.

**KEYWORDS** - Herpetic keratitis, Corticosteroids, Corneal transplantation.

## REFERÊNCIAS

1. FREITAS, D; ALVARENGA, L.; LIMA, AL. H. Ceratite Herpética. Arq. Bras. Oftalmol, São Paulo, v. 64, n. 1, p. 81-86, Feb. 2001. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492001000100016>.
2. HARRIS, K. D. Herpes Simplex Virus Keratitis. Home Healthcare Now, [s.l.], v. 37, n. 5, p. 281-284, 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/nhh.0000000000000791>.
3. KALEZIC, T.; MAZENETTA, M.; KUKLINSKI, E.; ASBELL, P. Herpetic eye disease study. Current Opinion In Ophthalmology, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 340-346, jul. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/icu.0000000000000482>.
4. KALOGEROPOULOS, D.; GEKA, A.; MALAMOS, K.; KANARI, M.; KALOGEROPOULOS, C. New Therapeutic Perceptions in a Patient with Complicated Herpes Simplex Virus 1 Keratitis: a case report and review of the literature. American Journal Of Case Reports, [s.l.], v. 18, p. 1382-1389, 27 dez. 2017. International Scientific Information, Inc.. <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.906506>.
5. KOUJAH, L.; SURYAWANSHI, R. K.; SHUKLA, D. Pathological processes activated by herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in the cornea. Cellular And Molecular Life Sciences, [s.l.], v. 76, n. 3, p. 405-419, 16 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-018-2938-1>.
6. LIESEGANG, T. J. Herpes Simplex Virus Epidemiology and Ocular Importance, Cornea: January 2001 - Volume 20 - Issue 1 - p 1-13
7. LOBO, A.; AGELIDIS, A. M.; SHUKLA, D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: the host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. The Ocular Surface, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 40-49, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2018.10.002>.
8. RAJASAGI, N. K.; ROUSE, B. T.. Application of our understanding of pathogenesis of herpetic stromal keratitis for novel therapy. Microbes And Infection, [s.l.], v. 20, n. 9-10, p. 526-530, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2017.12.014>.
9. REMEIJER, L; OSTERHAUS, A; VERJANS, G. Human herpes simplex virus keratitis: the pathogenesis revisited. : the pathogenesis revisited. Ocular Immunology And Inflammation, [s.l.], v. 12, n. 4, p. 255-285, jan. 2004. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/092739490500363>.
10. ROOZBAHANI, M.; HAMMERSMITH, K. M.. Management of herpes simplex virus epithelial keratitis. Current Opinion In Ophthalmology, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 360-364, jul. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/icu.0000000000000483>.
11. SMOLIN, G.; THOFT, R. A. The Córnea. 3 edição. Philadelphia, United States: Lippincott Williams and Wilkins, 01 Jan 1994.
12. SUGAR, A. Herpes simplex keratitis: management. UpToDate. 2020. Disponível em: < [https://www.uptodate.com/contents/herpes-simplex-keratitis?search=ceratite&source=search\\_result](https://www.uptodate.com/contents/herpes-simplex-keratitis?search=ceratite&source=search_result)
13. VALERIO, G. S.; LIN, C. C.. Ocular manifestations of herpes simplex virus, Current Opinion in Ophthalmology. November 2019 - Volume 30 - Issue 6 - p 525-531 doi: 10.1097/ICU.0000000000000618

## MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS DE SEPSE FÚNGICA - RELATO DE CASO.

### *CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF FUNGAL SEPSIS – CASE REPORT.*

Maria Carolina Araújo dos Santos **GIFFHORN**<sup>1</sup>, Hélcio **GIFFHORN**<sup>2</sup>, Lígia Antunes **BARBOSA**<sup>3</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1594

Giffhorn MCAS, Giffhorn H, Barbosa LA. Manifestações Cutâneas de Sepse Fúngica - Relato de Caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):72-74.

**RESUMO** - A sepse de origem fúngica representa um desafio tanto no seu diagnóstico precoce quanto ao tempo hábil para o seu tratamento. A apresentação dermatológica normalmente apresenta-se a nível cutâneo e a seguir evolui para comprometimento sistêmico. Apresentaremos um relato de caso cuja hipótese inicial foi de doença linfoproliferativa e não de sepse por fungo.

**DESCRITORES** - Infecções fúngicas, Infecção cutânea, Sepse, Terapia intensiva.

### INTRODUÇÃO

O início da infecção fúngica invasiva e a evolução para sepse apresentam-se de modo inespecífico e sem sinais clínicos objetivos. O diagnóstico precoce é importante, mas fatores como comorbidades e o padrão ouro no diagnóstico (isolamento do organismo em hemocultura) apresentam detecção entre 50 a 67% dos casos.<sup>1,2</sup>

Hifas do gênero *Candida* são os patógenos mais frequentes que ocasionam infecções fúngicas invasivas (80 % dos casos). Ocorre infecção severa entre 30 a 40% dos casos, e a mortalidade é de aproximadamente 27,6%.<sup>3,4</sup>

Um diagnóstico diferencial a ser realizado é para com os linfomas cutâneos primários que também necessitam correlação clínico-patológica para a sua confirmação diagnóstica, por apresentarem manifestações variadas: cutânea, nodular, difusa, subcutânea<sup>5</sup> angiocêntrica/angiodesestrutiva e intravascular.

### RELATO DO CASO

Paciente A.A.C., 64 anos, masculino, admitido na UTI do Hospital Pilar (15.01.2017) com quadro de picos febris diários por 10 dias antes de seu in-

ternamento hospitalar. Na admissão à UTI, apresentava queixa de mal-estar e sinais de hipoperfusão tecidual, confusão mental com resposta a comandos verbais e oligúria. Em dezembro/2016 havia sido internado na cidade de origem com quadro de amigdalite sendo medicado com claritromicina. Foi naquele momento diagnosticado com doença linfoproliferativa (presença de linfonodomegalia retroperitoneal, pélvica e inguinal).

Ao exame físico: PA = 70/40mmHg, FC = 100 bpm, FR = 20 rpm, saturação de O<sub>2</sub> = 92% (com névoa a 5L/min), depleção extracelular de aproximadamente 15/20%. Linfonodomegalia cervical, occipital e inguinal estavam presentes. No exame cutâneo de membros inferiores, haviam a presença de lesões maculo-papulosas elevadas, tons arroxeados em dorso e lesões eritematosas e puntiformes em membros inferiores.

Exames laboratoriais: leucograma (15.01.2017) com 19450 leucócitos, 12% bastões; lactato 6.5 mmol/L; creatinina 4.0 mg/dL, PCR 23.4mg/dL e acideose metabólica (Ph 7.2; BE - 14.6 mEq/L; HCO<sub>3</sub> 13.50 mEq/L. Realizou-se biópsia de pele e de linfonodo cervical (18.01.2017): no exame anátomo-patológico estavam presentes as seguintes alterações: pele com inflamação crônica granulomatosa com infiltrado inflamatório acentuado até a derme profun-

Trabalho realizado no Hospital Pilar / Hospital Care.

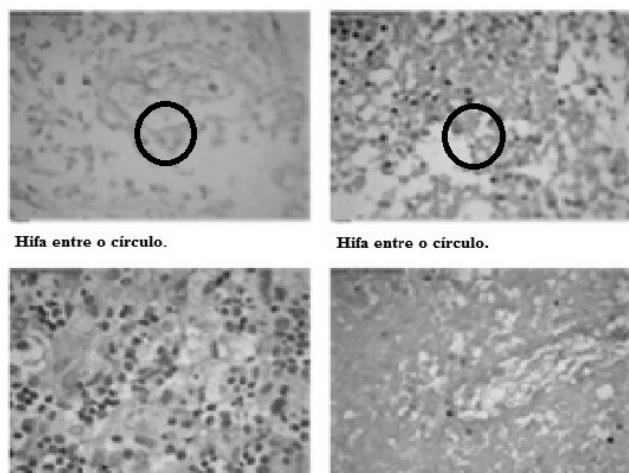
1 - Acadêmica de Medicina - Universidade Positivo.

2 - Médico do Hospital Pilar / Hospital Care - Mestrado em Clínica Cirúrgica – UFPR.

3 - patologista do Hospital Pilar / Hodpitsl Care e da LB Patologia.

da e hipoderme; no linfonodo cervical, havia inflamação granulomatosa com extensa necrose. Na coloração de PAS, a presença de estruturas tuberiformes similares a hifas. A pesquisa de BAAR por Ziehl-Neelsen resultou negativa nas duas biópsias (em pele e linfonodo). (Figura 1)

FIGURA 1. BIOPSIA COM PRESENÇA DE HIFAS.



Iniciou-se tratamento com antimicrobianos: piperacilina/tazobactan, aciclovir, sulfametoxazol(trimetoprim e nistatina.

Evoluiu com insuficiência respiratória aguda na UTI (19.01.2017) e procedeu-se à ventilação mecânica. Iniciou um quadro de choque a seguir, estando este refratário (21.01.2017) e parada cardíaca sem sucesso na reanimação. O escore de candida apresentava 02 pontos (sinais clínicos de sepse).<sup>6</sup>

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de sepse por fungos baseia-se principalmente em três fatores:

1. risco e fator de risco do hospedeiro;
2. sinais clínicos e radiológicos associado a sintomas indicativos da doença ;
3. teste laboratorial que prove a existência do fungo.

Neste caso, a apresentação inicial durante a fase pré-hospitalar foi de febre e em sua admissão, sepse seguida de choque séptico. O paciente trabalhava na criação de gado e não havia outros fatores de risco presentes. Não foi relatado pela família zoonoses entre os animais de sua fazenda.

As sorologias realizadas para anti-HIV, hepatite, toxoplasmose e herpes vírus foram normais. Houve ele-

vações das frações IgG da sorologia para Epstein-Barr (reagente) e citomegalovírus (95.70 AU/mL) mas não da IgM. FAN e fator reumatoide estavam normais. O resultado da biópsia saiu no mesmo dia em que o choque iniciou-se de modo irreversível. A administração de anfotericina B lipossomal iniciada (19.01.2017) foi inicialmente empírica, porque o resultado da biopsia somente foi disponibilizada 24 horas após. O escore de candida proposto por Leon (2006) abrange pacientes já sob cuidados hospitalares.<sup>3</sup> Neste caso, somente os sinais clínicos de sepse se apresentavam para pontuação.

A manifestação cutânea de sepse fúngica pode ser de etiologia primária ou secundária. Neste caso, a manifestação foi primária (ou seja, sem fator de risco nosocomial, ou comprovada diminuição de imunidade). Bassetti e col. (2019) descreveram que o desenvolvimento de uma fungemia (por *Candida*) ocorre antes por colonização extensa da pele ou através dos tratos urinário ou gastrointestinal.<sup>3</sup>

Um diagnóstico diferencial a ser realizado é com as doenças linfoproliferativas cutâneas. Esta diferenciação é complexa, necessitando parâmetros multiparamétricos com a interação da análise clínica, patológica e estudos de fenotipagem. Uma evolução clínica pouco expressiva deve ser feita com outras doenças. (Quadro 1)

QUADRO 1. LINFOMAS CUTÂNEOS COM APRESENTAÇÃO CLÍNICA SEGUNDO A SUA EVOLUÇÃO CLÍNICA INSÍDIO SA.<sup>7</sup>

Quadro insidioso e os linfomas - diagnóstico diferencial:

- micose fungoide
- micose fungoide folicotrófica
- reticulose pagetoide
- granulomatose indolente cutânea
- linfoma primário cutânea anaplástica de grandes células
- papulose linfomatoide
- linfoma subcutâneo células -T paniculare-like
- linfoma de células -T cutâneo primário CD4+ pleiomórfica de tamanho pequeno/médio

## CONCLUSÕES

A evolução insidiosa da doença, a presença de linfonodomegalia e a admissão em estado de choque séptico foram determinantes para a evolução fatal do caso. O diagnóstico foi confirmado pela biópsia, um dia antes do óbito; mas já havia sido instituído uma terapia fúngica 24 horas antes.

A evolução da doença não pode ser interrompida a tempo. O fato da evolução desta sepse fosse a partir da comunidade e não hospitalar, fez com que o quadro clínico inicial a ser investigado fosse o de doença linfoproliferativa.

Giffhorn MCAS, Giffhorn H, Barbosa LA. Cutaneous Manifestations of Fungal Sepsis – Case Report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):72-74.

**ABSTRACT** - Fungal sepsis represents a challenge for the early diagnosis and for a acceptable time for the diagnosis. The dermatological manifestation usually presents at the cutaneous level and then evolves to systemic impairment. We will present a case report that the first clinical suspicion was lymphoproliferative disease and not fungal sepsis.

**KEYWORDS** - Fungal infections, Cutaneous infection, Sepsis, Intensive care unit.

---

## REFERÊNCIAS

1. Matthaiou DK, Christodouloupolou T, Dimopoulos G. How to treat fungal infections in ICU patients. *BMC Infectious Diseases* 2015;1:205.
2. Lepak A, Andes D. Fungal Sepsis: Optimizing Antifungal Therapy in the Critical Care Setting. *Crit Care Clin* 2011;123-147.
3. Bassetti M, Montero JG, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, Chakrabarti A et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive care Med* 2019;62:310-319
4. Toal ML, Wagener J, Einsele H, Cornely OA, Kurzai O. Invasive Fungal Infection. *Deutsch Ärztebl Int* 2019;116:271-78.
5. Kempf W, Mitteldorf C. Pathologic Diagnosis of Cutaneous Lymphomas. *Dermatol Clin* 2015;655-681.
6. Leon C, Santana SR, Saavedra P, Almirante B, Salas JN, Lerma FA et al. A bedside scoring system ( "Candida score " ) for early anti fungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34(3):730-7.
7. Sanches Jr. JA, Moricz CZM, Neto CF. Lymphoproliferative processes of the skin. Part 2 - Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas. *An Bras Dermatol* 2006;81:7-25.

## CISTO PERINEURAL CERVICAL SINTOMÁTICO – UM ACHADO INCOMUM.

### *CERVICAL SYMPTOMATIC PERINEURAL CYST – AN UNUSUAL FINDING.*

André de Queiroz Pereira **DA SILVA**<sup>1</sup>, Márcio Luís **DUARTE**<sup>1,2</sup>, Ralff **MALLMANN**<sup>3</sup>,  
José Luiz Masson de Almeida **PRADO**<sup>1</sup>, Marcelo de Queiroz Pereira **DA SILVA**<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1595

Da Silva AQP, Duarte ML, Mallmann R, Prado JLMA, Da Silva MQP. Cisto Perineural Cervical Sintomático – Um Achado Incomum. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):75-77.

**RESUMO** - Os cistos perineurais (Tarlov) referem-se a uma dilatação cística entre o perineuro e o endoneuro das raízes nervosas dorsais, preenchidos com líquido cefalorraquidiano. Foram inicialmente descritos em 1938. Eles são mais frequentemente encontrados na coluna sacral, especialmente nas raízes nervosas de S2-S3, com a prevalência de 4,6% com base em uma revisão retrospectiva das imagens de ressonância magnética (RM) da coluna lombo-sacral. Em ocasiões muito raras, foram observadas acima da coluna lombossacra. Os cistos perineurais são geralmente achados incidentais sem significância clínica. Poucos relatos estão disponíveis sobre cistos sintomáticos na coluna cervical - os casos sintomáticos são raros, constituindo menos de 1% do total.

**DESCRITORES** - Cistos Glanglionares, Coluna Vertebral, Imagem por Ressonância Magnética.

### INTRODUÇÃO

Os cistos perineurais (Tarlov) foram descritos em 1938 e representam uma dilatação cística entre o perineuro e o endoneuro das raízes nervosas dorsais, preenchidos com líquido cefalorraquidiano.<sup>1,2,3</sup> Eles são mais freqüentemente encontrados na coluna sacral, especialmente nas raízes nervosas de S2-S3,<sup>2</sup> com a prevalência de 4,6% com base em uma revisão retrospectiva das imagens de ressonância magnética (RM) da coluna lombo-sacral.<sup>1,2,3</sup> Por exemplo, o sintoma dominante de um cisto perineural sacral é referente às raízes do nervo caudal, como a dor ciática, sacral ou das nádegas, parestesia vaginal ou peniana ou alterações sensoriais sobre as nádegas, área perineal e extremidade inferior.<sup>3</sup> Em ocasiões muito raras, foram observadas acima da coluna lombossacra.<sup>1</sup>

O mecanismo pelo qual os cistos provocam sintomas permanece obscuro.<sup>1,2</sup> A compressão direta pode desempenhar um papel central; os tecidos

neurais nos cistos podem ser o foco; ou a irritação neural também pode contribuir.<sup>1</sup> Uma característica histológica do cisto de Tarlov é a presença de fibras nervosas na parede do cisto.<sup>2</sup>

Relatamos um caso de cisto perineural cervical sintomático diagnosticado pela ressonância magnética.

### RELATO DO CASO

Paciente com 50 anos referindo dor e dormência nos membros superiores, principalmente do lado esquerdo, há 02 anos, com piora progressiva. Refere hipertensão arterial sistêmica em tratamento. Nega outras doenças, cirurgias anteriores e traumas. A ressonância magnética (RM) demonstra cisto perineural junto a raiz emergente de C8 à esquerda, medindo 0,8 cm (Figuras 1 e 2), correspondendo à cisto perineural sintomático.

Trabalho realizado na WEBIMAGEM TELERRADIOLOGIA.

1 - Radiologista da WEBIMAGEM Telerradiologia, São Paulo, São Paulo, Brasil.

2 - Mestre em Saúde Baseada em Evidências pela UNIFESP, São Paulo, São Paulo, Brasil.

3 - Radiologista do Centro Médico Merces, Curitiba, Paraná, Brasil.

FIGURA 1: RM NA SEQUÊNCIA T2 SEM CONTRASTE NO CORTE AXIAL EM A E NO CORTE SAGITAL EM B DEMONSTRANDO CISTO PERINEURAL JUNTO A RAIZ EMERGENTE DE C8 À ESQUERDA, CORRESPONDENDO À CISTO PERINEURAL (SETA CINZA).

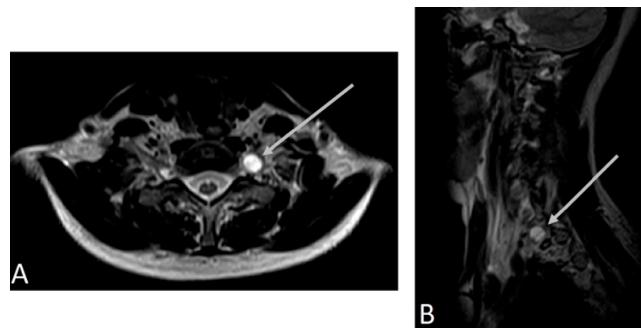
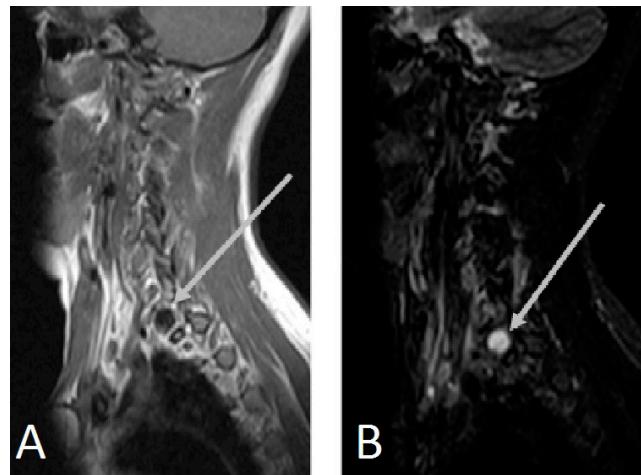


FIGURA 2: RM NO CORTE SAGITAL NA SEQUÊNCIA T1 SEM CONTRASTE EM A E NA SEQUÊNCIA T2 STIR SEM CONTRASTE EM B DEMONSTRANDO CISTO PERINEURAL JUNTO A RAIZ EMERGENTE DE C8 À ESQUERDA, CORRESPONDENDO À CISTO PERINEURAL (SETA CINZA).



## DISCUSSÃO

Os cistos perineurais são geralmente achados incidentais sem significância clínica.<sup>1,2,3</sup> Poucos relatos estão disponíveis sobre cistos sintomáticos na coluna cervical<sup>1</sup> - os casos sintomáticos são raros, constituindo menos de 1% do total.<sup>2,3</sup> Como os cistos de Tarlov são freqüentemente achados incidentais, existem três possibilidades diagnósticas diferentes:<sup>3</sup>

- Outra patologia está causando os sintomas; o cisto perineural não está relacionado aos sintomas;
- Outra patologia está provavelmente causando sintomas, mas o cisto de Tarlov pode ser uma causa secundária dos sintomas (fenômeno de duplo esmagamento);
- O cisto de Tarlov é o único achado patológico que pode explicar os sintomas.

Os cistos de Tarlov são raros e os sintomas clínicos dependem da localização do cisto; os sintomas variam de dor lombar, dor perineal ou ciática para a síndrome da cauda equina explícita.<sup>2</sup> Os sintomas são em grande

parte exacerbados por manobras que elevam a pressão intraespinhal do líquido cefalorraquidiano, incluindo tosse, caminhada, mudança de postura e manobra de Valsalva.<sup>2</sup>

A RM é atualmente a modalidade de imagem padrão ouro para o diagnóstico porque é uma maneira eficaz de investigar essas lesões, pois proporciona maiores detalhes, como mostrar a extensão da lesão e sua relação com as estruturas circundantes, além de ajudar no planejamento do tratamento cirúrgico.<sup>2,3</sup> Os achados sugestivos do diagnóstico de um cisto perineural são a demonstração de baixo sinal nas imagens ponderadas em T1 e alto sinal nas imagens ponderadas em T2, semelhante ao líquido cefalorraquidiano, sua forma e proximidade com o gânglio dorsal.<sup>3</sup> Tanto a tomografia computadorizada (TC) sem contraste quanto a RM são consideradas excelentes métodos para a detecção de massas espinhais extradurais.<sup>3</sup>

O tratamento dos cistos sintomáticos permanece controverso.<sup>1</sup> Pacientes assintomáticos não necessitam de tratamento.<sup>1</sup> A descompressão cirúrgica pode alcançar o alívio permanente dos sintomas; no entanto, nem sempre alivia a dor e envolve um risco de complicações, como pseudomeningocele, hipotensão intracraniana, déficit neurológico, vazamento de líquido cefalorraquidiano e infecção.<sup>1</sup> A aspiração percutânea guiada por tomografia computadorizada confere alívio temporário, com recorrência do cisto e dor dentro de dias a semanas.<sup>1</sup>

## CONCLUSÃO

Relatamos um caso de cisto perineural sintomático diagnosticado pela RM. Tal achado deve ser relatado no laudo radiológico, pois pode ser a causa de sintomas, tais como dor e dormência.

---

Da Silva AQP, Duarte ML, Mallmann R, Prado JLMA, Da Silva MQP. Cervical Symptomatic Perineural Cyst – An Unusual Finding. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):75-77.

**ABSTRACT** - Perineural (Tarlov) cysts refer to a cystic dilatation between the perineurium and endoneurium of the dorsal nerve roots, filled with cerebrospinal fluid, and were the first described in 1938. They are most often found in the sacral spine, especially S2-S3 nerve roots, with a prevalence of 4.6% based on a retrospective review of magnetic resonance images (MRI) of the lumbosacral spine. On very rare occasions, they were observed above the lumbosacral spine. Perineural cysts are usually incidental findings with no clinical significance. Few reports are available on symptomatic cysts in the cervical spine - symptomatic cases are rare, constituting less than 1% of the total.

**KEYWORDS** - Ganglion Cysts, Spine, Magnetic resonance imaging.

---

## REFERÊNCIAS

1. Kim K, Chun SW, Chung SG. A case of symptomatic cervical perineural (Tarlov) cyst: clinical manifestation and management. *Skeletal Radiol.* 2012 Jan;41(1):97-101.
2. Joshi VP, Zanwar A, Karande A, Agrawal A. Cervical perineural cyst masquerading as a cervical spinal tumor. *Asian Spine J.* 2014 Apr;8(2):202-5.
3. Zibis AH, Fyllos AH2, Arvanitis DL. Symptomatic cervical perineural (Tarlov) cyst: a case report. *Hippokratia.* 2015 Jan-Mar;19(1):76-7.

**RELATO DE CASO NA PEDIATRIA: MENINGITE EOSINOFÍLICA.*****EOSINOPHILIC MENINGITIS: A PEDIATRIC CASE REPORT.***

Kerilyn Brenda **MEWES**<sup>1</sup>, Carolina Oliveira **DE PAULO**<sup>2</sup>, Macleise Andres **LEMES**<sup>2</sup>,  
Katerin **DEMOZZI**<sup>2</sup>, Fernanda Areco Costa Ferreira **TORRES**<sup>2</sup>, Gilberto **PASCOLAT**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1596

Mewes KB, De Paulo CO, Lemes MA, Demozzi K, Torres FACF, Pascolat G. Relato de Caso na Pediatria: Meningite Eosinofílica. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):78-81.

**RESUMO** - Contexto: Meningite eosinofílica é uma doença aguda que afeta o sistema nervoso central. Foi reportada pela primeira vez no Brasil em 2007 e se tornou uma doença emergente, antes restrita a países da Ásia e ilhas do Pacífico. Objetivos: O objetivo deste trabalho é relatar o caso de meningite eosinofílica em uma criança atendida no serviço de pediatria de um hospital universitário do Paraná e revisar esse diagnóstico diferencial raro. Achados: Criança de 1 ano e 11 meses de idade, residente na cidade de Curitiba, que foi admitida no serviço de pronto atendimento pediátrico com história de febre persistente e diária associada à cefaleia. À admissão, criança pouco reativa, prostrada e afebril, com força muscular preservada, pupilas isocóricas fotorreagentes, sem rigidez de nuca. À punção lúquorica apresentou 79% eosinofilia. Principais conclusões: Fica claro a importância da segurança alimentar, para garantir a qualidade tanto na produção quanto no manuseio dos produtos alimentícios e evitar a ocorrência de novos casos semelhantes a este.

**DESCRITORES** - Meningite, Infecções Protozoárias do Sistema Nervoso Central, Meningoencefalite, Interações Hospedeiro-Parasita.

**INTRODUÇÃO**

Paciente de 1 ano e 11 meses, sexo feminino foi admitida no Pronto Atendimento Pediátrico acompanhada pela mãe com relato de febre persistente e diária há 1 semana, associada à sonolência, irritabilidade, hiporexia e cefaleia. À admissão, se apresentou pouco ativa, pouco reativa, prostrada, hidratada, afebril, anictérica e acianótica. Foi coletado exames laboratoriais, cujo hemograma indicou leucocitose de 20.730 cels/mm<sup>3</sup> e 7% eosinofilia sanguínea. A mãe relata ingestão de corpo estranho um dia antes do início do quadro clínico, porém não soube definir com precisão o corpo estranho.

Criança nasceu de termo, não apresenta comorbidades nem alergias medicamentosas. Mãe nega internamentos prévios. Mora com pais e três irmãos em casa de alvenaria com esgoto, saneamento básico e coleta de lixo. Tem um gato e um cachorro de estimação. A mãe relatou a presença de moluscos e roedores peridomicílio e cão e gato intradomicílio. Não frequenta creche ou escola. Alimentação fami-

iliar e aleitamento materno, sem restrições.

No primeiro dia de internamento, apresentou um episódio de febre. Foi realizada punção lombar, onde líquor se apresentou com aspecto levemente turvo, incolor, com glicorraquia 44, proteinorraquia 57 e 880 cels/mm<sup>3</sup> (79% eosinófilos). Tanto a cultura quanto a bacterioscopia (gram) lúquorica tiveram resultado negativo. Pela elevada porcentagem de eosinófilos, foi coletado parasitológico de fezes, com protozooscopia positiva para *Endolimax nana* e *Entamoeba histolytica*, sem evidência de helmintos ou larvas. Ainda no primeiro dia de internamento, foi realizada TC de crânio, com laudo normal. No quarto dia, foi realizado US de abdome total e no quinto dia RNM de crânio, ambos com imagens dentro da normalidade. Durante 5 dias, a criança recebeu albendazol oral e dexametasona endovenosa. Ao final do quinto dia, após melhora clínica, se optou pela alta hospitalar.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie.

1 - Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

2 - Hospital Universitário Evangélico Mackenzie.

## RELATO DO CASO E DISCUSSÃO

A meningite eosinofílica é uma doença infecciosa caracterizada pela presença de eosinófilos no líquor causada, frequentemente, pela invasão de helmintos no sistema nervoso central.<sup>(1)</sup>

Os eosinófilos são células especialistas na degradação exocitótica de parasitas e atuam por meio da degranulação. São consideradas células importantes da resposta imune adaptativa, envolvidas na resposta do tipo Th2.<sup>(2)</sup>

As duas principais causas de meningoencefalite eosinofílica são angiostrongilíase e gnatostomíase.<sup>(2)</sup> Entre os helmintos mais associados, o *Angiostrongylus cantonensis* é o mais frequente nematódeo relatado, tendo como hospedeiro intermediário o molusco terrestre (lesmas e caramujos) e roedores como hospedeiro definitivo.<sup>(3)</sup> Os sintomas, geralmente, ocorrem dentro de 2 semanas de exposição, mas o período de incubação pode variar de um dia a 3 meses.

A meningite eosinofílica causada pelo *Angiostrongylus cantonensis* foi relatada pela primeira vez no ano de 1944, em Taiwan, na China, sendo endêmica no sudoeste asiático e outras regiões do Pacífico.<sup>(1)</sup> Com exceção de Taiwan, onde a maioria dos pacientes são crianças, nos outros países, a infecção por *A. cantonensis* predomina em homens de 30 a 40 anos.<sup>(2)</sup> No Brasil, a ocorrência do *A. cantonensis* já foi registrada nos estados de Pernambuco, Espírito Santo e São Paulo, sendo considerada uma doença emergente.<sup>(3)</sup>

Devemos considerar uma infecção por *A. cantonensis* ao avaliar um paciente com meningite eosinofílica, mesmo que ocorra em regiões fora de seus limites geográficos tradicionais (sudoeste asiático). O diagnóstico clínico presuntivo pode ser estabelecido por: apresentação clínica com meningite mostrando cefaleia intensa, história de ingestão de moluscos e eosinofilia proeminente no LCR.<sup>(2)</sup>

Já a meningite eosinofílica causada pelo *Gnathostoma spinigerum* foi relatada pela primeira vez no ano de 1836, com posteriores relatos em vários países do leste asiático, incluindo Japão e China. O *Gnathostoma* é conhecido por causar a síndrome cutânea da larva migrans e, geralmente, não afeta outros tecidos além da pele. Um caso de encefalomielite fatal foi descrito em 1967. Assim como *A. cantonensis*, o *Gnathostoma* afeta principalmente adultos jovens do sexo masculino na terceira e quarta década de vida.<sup>(2)</sup>

*Angiostrongylus cantonensis* é um parasita que afeta principalmente os pulmões de ratos, no entanto, podem afetar também caracóis terrestres e aquáticos.<sup>(4)</sup> Os ovos do *A. cantonensis* são postos em pulmões de ratos, onde ecodem e liberam larvas; as larvas migram pela faringe e acabam engolidas, sendo eliminadas nas fezes dos roedores. As lesmas e caramujos, por sua vez, são infectados por essas larvas, que finalizam seu processo de maturação.<sup>(5)</sup> Sendo hospedeiros acidentais, humanos se infectam, principalmente, pela ingestão de

moluscos ou de alimentos mal cozidos e contaminados com essas larvas no estágio adulto. A partir da ingestão, as larvas podem migrar para pulmões e mais frequentemente para o cérebro, onde morrem e provocam meningite e, eventualmente, encefalite.<sup>(5)</sup> Assim, *Angiostrongylus* é uma causa crescente de preocupação na segurança alimentar, que tem forçado ajustes nos protocolos para garantir a qualidade tanto na produção quanto no manuseio.<sup>(2)</sup>

Já os vermes adultos do *Gnathostoma* vivem no estômago de mamíferos carnívoros, como os porcos. Os humanos também são hospedeiros acidentais de larvas; as larvas penetram na parede intestinal humana e migram através da cavidade peritoneal para o fígado. De lá, eles continuam para vários tecidos ou órgãos inteiros, como para o sistema nervoso central, olho e para o tecido subcutâneo, sem se desenvolver totalmente para vermes adultos. Assim como nos casos de *Angiostrongylus*, o manuseio adequado dos alimentos minimiza a infecção.<sup>(2)</sup>

Independentemente do agente etiológico, a clínica da meningite eosinofílica é semelhante e ocorre entre 2 a 35 dias após a ingestão do parasita, podendo ser assintomática e autolimitada.<sup>(3)</sup> Os sinais e sintomas mais comuns da meningite eosinofílica são parecidos com as meningites virais e bacterianas, como cefaleia, rigidez de nuca e distúrbios visuais, além da presença da febre. A febre é o sinal mais frequente, acometendo mais de 50% dos pacientes. Outros achados neurológicos importantes e persistentes relatados são parestesia de extremidades, tronco e face, paralisia de nervo facial, disfunções cognitivas e delírios.<sup>(1,6)</sup>

Em relação à infecção por *Angiostrongylus*, vermes adultos jovens nas meninges desencadeiam uma reação inflamatória, conhecida como meningoencefalite eosinofílica. A principal queixa inicial desses pacientes é cefaleia aguda e severa, com duração média de 20 dias.<sup>(2)</sup> Quanto à infecção por *Gnathostoma*, temos o relato de cefaleia intensa, rigidez de nuca, convulsões, vômitos e comprometimento do nível sensorial.<sup>(2)</sup>

A meningite eosinofílica é diagnosticada a partir da identificação de pelo menos 10% de eosinófilos na contagem total de leucócitos do líquor associado aos sintomas clínicos. Um fator que sugere a infecção por *A. cantonensis* é o histórico da ingestão de moluscos de água doce, crustáceos e alimentos mal cozidos precedendo os sintomas neurológicos.<sup>(1)</sup>

Outros achados laboratoriais como eosinofilia acima de 700 células/mm<sup>3</sup> na contagem total de células sanguíneas, anormalidades no líquor (líquido turvo com eosinofilia maior que 10%), pressão de abertura maior que 300 mmH<sub>2</sub>O, endossam a suspeita de meningite eosinofílica. As análises bioquímicas frequentemente mostram níveis normais de glicose e proteína; o nível elevado de proteína é mais, provavelmente, devido à degradação larval e do tecido que é mediada pela degranulação dos eosinófilos.<sup>(1,7)</sup> No geral, a detecção de parasitas no líquor é rara. Até o momento, nenhum

estudo relatou a detecção do parasita no líquor, embora tenha havido uma necropsia que relatou muitos vermes no espaço subaracnoide.<sup>(2)</sup> Um líquor com sangue e xantocrômico é altamente sugestivo de gnatostomíase e é um critério particularmente útil para diferenciar de meningite causada por *A. cantonensis*.<sup>(2)</sup>

Exames de imagem com contraste podem ser utilizados para identificar lesões ocasionadas pelos parasitas, por causa do padrão de movimentação das larvas. Podem ser encontradas microhemorragias, dilatação dos espaços perivasculares e degeneração Waleriana. Porém, em até 55% dos pacientes com sintomas clínicos, não foram encontradas anormalidades nos exames de RNM do crânio.<sup>(8,9)</sup> A TC de crânio também costuma ser normal. A descrição de lesões cerebrais focais ou alargamentos segmentares ou nodulares na coluna vertebral é sugestiva de meningite eosinofílica.<sup>(2)</sup>

Em relação ao tratamento, foi constatado em um ensaio clínico randomizado<sup>(10)</sup> que um curso de duas semanas de prednisolona oral encurta significativamente a duração da cefaleia, diminui a necessidade de punção lombar e o uso de analgésico. Outro ensaio clínico randomizado<sup>(11)</sup> concluiu que menos pacientes persistiram com cefaleia após duas semanas de tratamento com albendazol, uma vez que esse medicamento alcança alta concentração no espaço subaracnoide e atua na redução do processo inflamatório ao diminuir as meta-

loproteinases da matriz. Como os vermes mortos podem continuar causando danos ao tecido cerebral, outros estudos<sup>(12,13)</sup> sugeriram que corticosteroides devem ser adicionados para prevenir a progressão do processo inflamatório. No entanto, ainda não há evidência estatisticamente significativa da terapia com albendazol ou mebendazol em conjunto com prednisolona para infecção por *A. cantonensis*.<sup>(2)</sup> Além disso, nenhum agente anti-helmíntico ou corticosteroide foi formalmente avaliado para o tratamento da doença causada pelo *G. spinigerum* no SNC.<sup>(2)</sup> De qualquer forma, a identificação etiológica permite a aplicação de medidas preventivas e terapêuticas eficazes no controle da meningite.

## CONCLUSÃO

Não podemos determinar ao certo como a criança adquiriu a infecção, mas alguns aspectos devem ser levados em consideração, como a presença de roedores, moluscos, cão e gato na área doméstica do caso em questão. Fica claro a relevância da segurança alimentar, para garantir a qualidade tanto na produção quanto no manuseio dos produtos alimentícios e evitar a ocorrência de casos semelhantes a este. Por fim, é importante uma anamnese detalhada para contextualização dos casos de meningite.

Mewes KB, De Paulo CO, Lemes MA, Demozzi K, Torres FAF, Pascolat G. Eosinophilic Meningitis: a Pediatric Case Report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):78-81.

**ABSTRACT** - Introduction: Eosinophilic meningitis is an acute disease that affects the central nervous system. It was first reported in 2007 in Brazil and has become an emerging disease, previously restricted to countries in Asia and the Pacific islands. Objectives: The aim of this study is to report the case of eosinophilic meningitis in a child treated at the pediatric service of a university hospital in Paraná and to review this rare differential diagnosis. Case Description: Child, 1 year and 11 months old, resident in the city of Curitiba, who was admitted to the pediatric emergency service with a history of daily persistent fever associated with headache. Upon admission, a little reactive, prostrate and afebrile child, with preserved muscle strength, photoreactive isochoric pupils, without terminal neck stiffness. The CSF puncture showed 79% eosinophilia. Conclusion: The etiological identification allows the application of preventive and therapeutic measures effective in the control of meningitis.

**KEYWORDS** - Meningitis, Protozoal Infections of the Central Nervous System, Meningoencephalitis, Host-Parasite Interactions.

## REFERÊNCIAS

1. Lo Re III V, Glukman S 2003. Eosinophilic Meningitis. The American Journal of Medicine 114:217-223.
2. Teixeira CG, Silva ACA, Yoshimura K 2009. Update on Eosinophilic Meningoencephalitis and Its Clinical Relevance. Clin Microbiol Rev 22: 322-328.
3. Morassutti AL, Thiengo SC, Fernandez M, Sawanyawisuth K, Graeff-Teixeira C 2014. Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*: an emergent disease in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 109(4):399-407.
4. Espírito-Santo MCC, Pinto PLS, da Mota DJG, Gryscheck RCB 2013. The first case of *Angiostrongylus cantonensis* eosinophilic meningitis diagnosed in the city of São Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop 55(2): 129-132.
5. Center for Diseases Control and Prevention. Ciclo evolutivo do *Angiostrongylus cantonensis*. [citado em 23 de março de 2021]. Disponível em: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
6. Bleck TP, Greenlee JE 2000. Central Nervous System Infections. In: Mandell, Douglas and Bennet's. Principles and practice of Infectious Diseases. Volume 2, chapter 142. part III. Infectious diseases and their etiologic agents. London: Churchill livingstone: 1714-1736.
7. Chotmongkol V, Sawanyawisuth K, Thavornpitak Y 2000. Corticosteroid treatment for eosinophilic meningitis. Clin Infect Dis 31: 660-662.
8. Jin EH, Ma Q, Ma DQ, He W, Ji AP, Yin CH 2008. Magnetic resonance imaging of eosinophilic meningoencephalitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* following eating freshwater snails. Chin Med J 121: 67-72.

9. Tsai HC, Liu YC, Kunin CM, Lai PH, Lee SS, Chen YS, Wann SR, Lin WR, Huang CK, Ger LP, Lin HH, Yen MY 2003. Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* associated with eating raw snails: correlation of brain magnetic resonance imaging scans with clinical findings. *Am J Trop Med Hyg* 68: 281-285.
10. Chotmongkol V, Sawanyawisuth K, Thavornpitak Y 2000. Corticosteroid treatment of eosinophilic meningitis. *Clin Infect* 31(3):660-2.
11. Jitpimolmard S, Sawanyawisuth K, Morakote N, Vejjajiva A, Puntumetakul M, Sanchaisuriya K, Tassaneeyakul W, Tassaneeyakul W, Korwanich N 2007. Albendazole therapy for eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*. *Parasitol Res* 100(6):1293-6.
12. Chotmongkol V, Wongjirat C, Sawadpanit K, Sawanyawisuth K 2004. Treatment of eosinophilic meningitis with a combination of albendazole and corticosteroid. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 35(1):172-174.
13. Chotmongkol V, Kittimongkolma S, Niwattayakul K, Intapan PM, Thavornpitak Y 2009. Comparison of prednisolone plus albendazole with prednisolone alone for treatment of patients with eosinophilic meningitis. *Am J Trop Med Hyg* 81(3):443-5.

## TRATAMENTO COLONOSCÓPICO DE ÍLEO BILIAR: RELATO DE UM CASO.

### *COLONOSCOPIC TREATMENT OF GALLSTONE ILEUS: A CASE REPORT.*

Caroline **CUNICO**<sup>1</sup>, Julianna Storace de Carvalho **AROUCA**<sup>1</sup>, Luiz Paulo **GORSKI**<sup>1</sup>, Larissa Machado e Silva **GOMIDE**<sup>2</sup>, Bruna Streppel **FOSSATI**<sup>3</sup>, Leticia **ROSEVICS**<sup>3</sup>, Bruno **VERSCHOOR**<sup>4</sup>, Julio Japiassu Marinho de **MACEDO**<sup>5</sup>, Benur **POLONIO**<sup>6</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1597

Cunico C, Arouca JSC, Gorski LP, Gomide LMS, Fossati BS, Rosevics L, Verschoor B, Macedo JJM, Polonio B. Tratamento colonoscópico de íleo biliar: relato de um caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):82-84.

**RESUMO** - O íleo biliar representa de 1 a 4% das causas de obstrução mecânica do trato gastrointestinal, causado por um cálculo de origem biliar quando atinge a luz intestinal através de uma fistula bilioenterica. O seu tratamento normalmente é cirúrgico através da enterolitotomia, com ou sem realização de colecistectomia e correção da fistula bilioenterica no mesmo tempo cirúrgico. Relata-se o caso de um paciente de 78 anos com obstrução intestinal ao nível do íleo terminal. Devido ao risco cirúrgico elevado optou-se pela realização de colonoscopia de urgência, que extraiu um cálculo de 2,1cm, impactado na válvula ileocecal. O paciente evoluiu bem após o procedimento, sendo optado pelo tratamento conservador da vesícula biliar e fistula durante o internamento. Conclui-se que pacientes de alto risco se beneficiam com procedimentos menos invasivos, como os endoscópicos, que além de diagnósticos podem ser terapêuticos.

**DESCRITORES** - Obstrução intestinal, Fístula, Fístula biliar, Fístula do sistema digestório, Fístula intestinal e Vesícula biliar.

### INTRODUÇÃO

O íleo biliar é uma rara complicação da colecistopatia calculosa decorrente da formação de uma fistula entero-biliar e migração de um cálculo volumoso, levando a obstrução mecânica do trato gastrointestinal. Na maioria dos casos a fistula é formada com o duodeno (75%–83%)<sup>(1)</sup>, seguido do cólon e do estômago, apesar de relatos de ocorrência desse fenômeno sem existência prévia de fistula<sup>(2)</sup>. O diagnóstico é principalmente radiológico, podendo estar presente ou não a clássica Tríade de Rigler, caracterizada pela presença de nível hidroaéreo em alças intestinais, pneumobilínia e cálculo ectópico. Apesar de patognomônica, a tríade completa é achada em 0%-87% dos casos. A grande variação deve-se ao fato de o cálculo se mostrar radio transparente, não sendo possível a sua visualização na radiogra-

fia, sendo a tomografia um método mais sensível para sua detecção<sup>(3)</sup>.

O manejo desses pacientes, geralmente mulheres e idosos, é individualizado, podendo divergir consideravelmente a depender de fatores como idade, estabilidade hemodinâmica, presença de sepse, tamanho e posição do cálculo. A abordagem inicial pode ser conservadora caso haja estabilidade hemodinâmica, porém, pela baixa taxa de resolução espontânea, usualmente inclui intervenção cirúrgica<sup>(4)</sup>. A cirurgia, aberta ou laparoscópica, consiste em uma enterolitotomia para extração mecânica do cálculo impactado, com colecistectomia e fechamento da fistula em um ou dois tempos. Entretanto, como maioria desses pacientes possuem mais que 70 anos de idade e são portadores de múltiplas comorbidades, existe um elevado risco cirúrgico potencial, especialmente em situações emergenciais<sup>(5)</sup>. Dessa

Trabalho realizado na Unidade de Urgência e Emergência Adulto do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

1 - Médico(a) Residente de Cirurgia Geral, HC-UFPR.

2 - Médica Residente de Cirurgia do Aparelho Digestivo, HC-UFPR.

3 - Médica Residente de Endoscopia, HC-UFPR.

4 - Médico endoscopista, HC-UFPR.

5 - Cirurgião Geral da Unidade de Urgência e Emergência do Adulto, HC-UFPR.

6 - Professor Adjunto de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental, UFPR.

forma, o tratamento minimamente invasivo por endoscopia torna-se uma boa alternativa em casos selecionados, em que é possível ter acesso ao cálculo impactado. Reportamos o caso de um paciente do sexo masculino de 78 anos, com múltiplas comorbidades, que deu entrada em um hospital de referência com o quadro de abdômen agudo obstrutivo, compatível com íleo biliar, submetido à intervenção colonoscópica com sucesso.

## RELATO DO CASO

Paciente masculino, 78 anos, diabético, hipertenso e dislipidêmico, buscou atendimento de urgência em Unidade de Pronto Atendimento (UPA) por queixa de dor abdominal e diarreia há dois dias, associados a náuseas e inapetência. Negou febre ou exteriorização de sangramentos. Tinha relato de duas crises semelhantes no último ano, sem necessidade de internação hospitalar. Negava diagnóstico prévio de colelitíase. Após avaliação laboratorial e antibioticoterapia precoce, realizou radiografia de abdome e pelve, que mostrou aerobilia importante e opacificação da luz intestinal ao nível da válvula ileocecal, sugestiva de obstrução mecânica intraluminal, com dilatação de delgado à montante. A tomografia computadorizada do abdome confirmou a presença de aerobilia, bem como a dilatação de alças do intestino delgado até próximo da válvula ileocecal. Desse modo, associando clínica e exames de imagem, foi aventada a hipótese de íleo biliar e, considerando a idade e as comorbidades do paciente, optou-se pela colonoscopia para confirmação diagnóstica e tentativa de extração do cálculo. Durante o referido procedimento, apesar do preparo inadequado, a equipe foi capaz de identificar e retirar um cálculo biliar de aproximadamente 2,5 cm da válvula ileocecal. O paciente evoluiu satisfatoriamente após a intervenção, com boa aceitação dietética e evacuação nas primeiras 48 horas subsequentes. Após a compensação da injúria renal aguda, recebeu alta no terceiro dia após o procedimento com diurese preservada, normocalemia e taxa de filtração glomerular dentro dos parâmetros da normalidade.

## DISCUSSÃO

O íleo biliar designa um quadro de obstrução mecânica de algum segmento do tubo digestivo causado por um cálculo biliar, que atinge a luz intestinal através de uma fistula biliar. A etiopatogenia principal é a colesterolopatia crônica calculosa que evolui com inflamação dos tecidos adjacentes à vesícula biliar formando aderências entre esta e o intestino. O cálculo responsável migra da vesícula para o delgado através de uma erosão progressiva das paredes vizinhas formando uma fistula colecistointestinal<sup>(3)</sup>. Conforme é possível constatar no caso descrito, no quadro clínico habitualmente não há sinais altamente sugestivos de doença biliar, o que dificulta o diagnóstico.

Essa condição acomete com mais frequência pa-

cientes idosos, mulheres e obesos<sup>(5,6)</sup>. A radiografia de abdome pode demonstrar obstrução intestinal mecânica, pneumobilia e cálculo ectópico na luz intestinal, caracterizando a clássica Tríade de Rigler<sup>(7)</sup>. No caso descrito foi possível constatar apenas dois achados que compõe a tríade, sendo esses sinais a obstrução intestinal e a pneumobilia. A literatura aponta que, devido à radiotransparência, a constatação do cálculo na topografia intestinal pode ser um achado incomum, existindo grande variabilidade na descrição literária da tríade completa<sup>(3)</sup>.

Atualmente, o exame de imagem com maior importância diagnóstica para o íleo biliar é a tomografia computadorizada de abdômen, devido à sua melhor resolução. Em casos de íleo biliar, a tomografia detecta os elementos da Tríade de Rigler em aproximadamente 77% dos casos em contraposição aos 15% da radiografia<sup>(8)</sup>. Ressalta-se que no caso aqui descrito a tomografia não foi capaz de mostrar com precisão a presença do cálculo na topografia intestinal, mas apenas o achado de obstrução da luz do íleo distal, sem a presença de fator extrínseco, é um achado altamente sugestivo.

O tratamento desta enfermidade ainda é controverso. Apesar de existirem relatos de resolução espontânea<sup>(10)</sup>, geralmente cursa com obstrução intestinal aguda e o objetivo é remover o cálculo para resolução do quadro. Habitualmente, a remoção é cirúrgica e pode ser conduzida através de uma enterolitotomia aberta ou videolaparoscópica, com ou sem a realização de colecistectomia ou correção da fistula bilioenterica em um mesmo procedimento cirúrgico, visando evitar recidivas do quadro obstrutivo e outras complicações da litíase biliar<sup>(8,9)</sup>. Não existe, porém, um consenso em função da baixa incidência desta enfermidade, sendo encontradas descrições de cirurgia aberta, laparoscópica, remoção endoscópica e litotripsia<sup>(9)</sup>. No caso em questão optou-se pela realização de uma colonoscopia, tratamento menos invasivo e, portanto, benéfico ao paciente, levando em consideração a sua idade, as múltiplas comorbidades associadas e seu quadro agudo com necessidade de tratamento urgente. Apesar do preparo colônico inadequado, devido ao quadro de urgência, foi possível a identificação e desimpactação da luz intestinal na topografia da válvula ileocecal, onde foi retirado um cálculo de 2,1cm. A abordagem endoscópica mostrou-se opção válida em casos semelhantes relatados na literatura<sup>(11-13)</sup>.

O íleo biliar é, portanto, uma condição rara na prática clínica, para a qual não há indicações claras e absolutas em seu manejo cirúrgico de eleição. Pode-se optar pela abordagem cirúrgica aberta ou laparoscópica, com ou sem reparo da fistula bilioenterica e colecistectomia em um mesmo tempo cirúrgico. Contudo, pacientes na urgência e com alto risco cirúrgico podem se beneficiar com procedimentos menos invasivos, como a colonoscopia, que além de diagnóstica também é terapêutica. A escolha do método de tratamento para o quadro agudo, bem como o manejo em primeiro ou segundo

tempo da vesícula biliar e da fístula, devem ser individualizado, levando-se em consideração as comorbidades, idade e estado geral de cada paciente. Conclui-se, portanto, que através do presente relato de caso os mé-

todos menos invasivos, como a colonoscopia, podem ser efetivos no tratamento desta patologia, com a vantagem de apresentar uma rápida recuperação e menor tempo de internamento.

Cunico C, Arouca JSC, Gorski LP, Gomide LMS, Fossati BS, Rosevics L, Verschoor B, Macedo JJM, Polonio B. Colonoscopic treatment of gallstone ileus: a case report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):82-84.

**ABSTRACT** - The gallstone ileus represents 1 to 4% of the causes of mechanical obstruction from gastrointestinal tract, caused by a gallstone when it reaches the intestinal lumen through a bilioenteric fistula. The treatment is usually the enterolithotomy, with or without cholecystectomy and correction of the bilioenteric fistula at the same surgical time. We report a case of a patient, 78 years old, with intestinal obstruction at the level of the ileocecal valve. The examination showed abdominal distension and pain, with no signs of peritonitis. Due to the surgical risk, a emergency colonoscopy was performed, which removed a 2.1 cm gallstone impacted into the ileocecal valve. The patient evolved well after the procedure and it was chosen the conservative approach to the gallbladder and fistula during the same hospital stay. We conclude that the high-risk patients could benefit from less invasive treatments, such as endoscopy, which can be diagnoses and therapeutic.

**KEYWORDS** - Intestinal obstruction, fistula, Gallstone ileus, Digestive system fistula, Intestinal fistula and Gallbladder.

## REFERÊNCIAS

1. Inukai K. Gallstone ileus: a review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1):e000344.
2. Pezzoli A, Maimone A, Fusetti N, Pizzo E. Gallstoneileus treated with non-surgical conservative methods: a case report. *J. MedCase Rep*. 2015;9:15.
3. Nuño-Guzmán CM, Marín-Contreras ME, Figueroa-Sánchez M, Corona JL. Gallstone ileus, clinical presentation, diagnostic and treatment approach. *World J Gastrointest Surg*. 2016;8(1):65-76.
4. Jakubauskas M, Lukšaitė R, Sileikis A, Strupas K, Poskus T. Gallstone ileus: Management and Clinical Outcomes. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):598.
5. Rodriguez-Sanjuan JC, Casado F, Fernández MJ, Morales DJ, Naranjo A. Cholecystectomy and fistula closure versus enterolithotomy alone in gallstone ileus. *Br J Surg*. 1997;84(5):634-7.
6. Rigler L, Borman C, Noble J. Gallstone obstruction: pathogenesis and roentgen manifestations. *JAMA*. 1941;117(21):1753-9.
7. Lassandro F, Gagliardi N, Scuderi M, Pinto A, Gatta G, Mazzeo R. Gallstone ileus analysis of radiological findings in 27 patients. *Eur J Radiol*. 2004;50(1):23-9.
8. Marçal MB, Santos LMP, Souza AV. Abdome agudo obstrutivo secundário a íleo biliar - relato de caso. *GED Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva*. 2014;33(4):141-4.
9. Alencastro MC, Cardoso KT, Mendes CA, Boteon YL, Carvalho RB, Fraga GP. Abdome agudo por obstrução por ileobiliar. *Rev Col Bras Cirur*. 2013;40(4):275-80.
10. Tandon A, Usha T, Satish KB, Bhatt S, Bhargava S, Prakash M, et al. Resolution of gallstone ileus with spontaneous evacuation of gallstone: a case report. *Indian J Surg*. 2013;75:228-31.
11. Lubbers H, Mahlke R, Lankisch PG. Gallstone ileus: endoscopic removal of a gallstone obstructing the upper jejunum. *J Inter Med*. 1999;246:593-7.
12. Katsinelos P, Dimiropoulos S, Tsolkas P, Baltagiannis S, Kapelidis P, Galanis I, et al. Successful treatment of duodenal bulb obstruction caused by a gallstone (Bouveret's syndrome) after endoscopic mechanical lithotripsy. *Surg Endosc*. 2002;16:1363.
13. Muratori R, Cennamo V, Menna P, Cecinato P, Eusebi LH, Mazzella G, et al. Colonic gallstone ileus treated with radiologically guided extracorporeal shock wave lithotripsy followed by endoscopic extraction. *Endoscopy*. 2012;44:88-9.

## OSTEOPOIQUILOSE – COMPARAÇÃO ENTRE A RADIOGRAFIA E A RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.

### *OSTEOPOIQUILOSIS - COMPARISON BETWEEN RADIOGRAPHY AND MAGNETIC RESONANCE.*

Bruno Fernandes Barros Brehme de **ABREU**<sup>1,2</sup>, Alex Guimarães **HIGA**<sup>1</sup>,  
Sergio **TAMASHIRO**<sup>1</sup>, Márcio Luís **DUARTE**<sup>1,3</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1598

Abreu BFBB, Higa AG, Tamashiro S, Duarte ML. Osteopoiqurose – Comparação Entre a Radiografia e a Ressonância Magnética. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):85-87.

**RESUMO** - A osteopoiqurose é uma displasia osteosclerótica rara que mostra uma transmissão autossômica dominante e tem características radiológicas específicas que não apresenta clínica específica; o diagnóstico é feito por achados radiológicos incidentais típicos em pacientes que procuram tratamento para outros problemas médicos. A osteopoiqurose pode ser confundida com metástases osteoblásticas, esclerose tuberosa e mastocitose óssea. Relatamos uma mulher de 37 anos queixando-se de dor e edema no punho há 20 dias. A paciente foi submetida a avaliação com ressonância magnética, apresentando ossos do carpo e regiões epifisárias do rádio e ulna, além de metacarpos e algumas falanges, com diversos focos escleróticos dispersos. Em seguida, para nova avaliação, a paciente realizou radiografias de joelhos, ombros e punhos, confirmando os focos escleróticos encontrados na ressonância magnética, confirmando o diagnóstico de osteopoiqurose.

**DESCRITORES** - Osteopoirose, Doenças Ósseas, Radiografia, Imagem por Ressonância Magnética.

### INTRODUÇÃO

A osteopoiqurose, também conhecida como doença do osso manchado ou osteopatia condensante disseminada, é uma displasia osteosclerótica rara que apresenta uma transmissão autossômica dominante e características radiológicas características.<sup>1</sup>

É uma doença frequentemente encontrada concomitantemente com a osteopatia estriada e a melorreostose.<sup>2</sup> Alguns pesquisadores acreditam que elas representam um espectro da mesma condição denominada displasia óssea esclerosante mista.<sup>2</sup> De fato, evidências genéticas recentes sugerem que essas condições estão relacionadas a uma mutação de perda de função do gene LEMD3.<sup>2</sup>

A prevalência é de cerca de 1 / 50.000 e o diagnóstico pode ser feito em qualquer faixa etária.<sup>3</sup> Embora as lesões sejam observadas em ambos os sexos, são mais comuns em homens.<sup>4</sup> Não há características clínicas específicas; o diagnóstico é feito por achados radiológicos incidentais típicos em pa-

cientes que procuram tratamento para outros problemas médicos.<sup>5</sup>

A osteopoiqurose pode ser confundida com metástases osteoblásticas, esclerose tuberosa e mastocitose óssea devido à semelhança nos exames de imagem.<sup>1</sup> Essas doenças devem ser consideradas no diagnóstico diferencial.<sup>1</sup>

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino de 37 anos com queixa de dor constante e edema no punho direito há 20 dias. Nega outras queixas ou comorbidades, assim como traumas ou cirurgias. Nota-se discreto edema do punho ao exame físico, sem limitação funcional.

A paciente foi submetida a avaliação com exame de ressonância magnética que demonstrou diversos focos escleróticos dispersos sem realce pelo contraste nos ossos do carpo, nas regiões epifisárias do rádio e ulna, além dos metacarpos e algumas falanges (Figura 1). Apresentou, também, tenossino-

Trabalho realizado na Ultramedical, Campo Grande-MS.

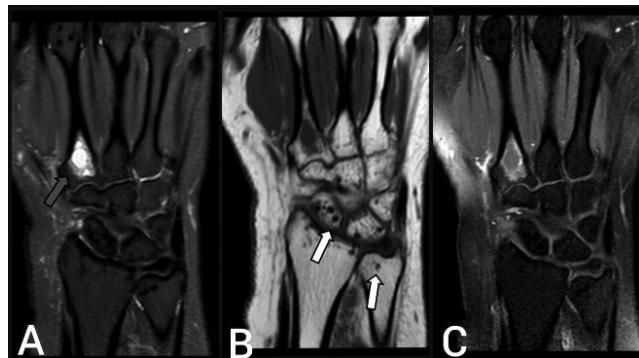
1 - Radiologista da WEBIMAGEM Telerradiologia, São Paulo, São Paulo, Brasil.

2 - Radiologista – Ultramedical, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil.

3 - Mestre em Saúde Baseada em Evidências pela UNIFESP, São Paulo, São Paulo, Brasil.

vite extensora e lesão óssea compatível com encondromas no segundo metacarpo.

FIGURA 1: RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO PUNHO DIREITO NO CORTE CORONAL NA SEQUÊNCIA PONDERADA EM DP EM A, T1 EM B E T2 SPIR EM C DEMONSTRA OS OSSOS DO CARPO E AS REGIÕES EPIFISÁRIAS DO RÁDIO E URNA, ALÉM DOS METACARPOS, APRESENTANDO VÁRIOS FOCOS ESCLERÓTICOS DISPERSSOS, SEM REALCE POR CONTRASTE (SETA BRANCA), CARACTERIZANDO A OSTEOPOIQUILOSE. TAMBÉM É CARACTERIZADA LESÃO ÓSSEA COMPATÍVEL COM ENCONDROMA NO 2º METACARPO (SETA CINZA).



Em seguida, para nova avaliação, a paciente realizou radiografia simples dos joelhos, ombros e punhos, confirmado os focos escleróticos encontrados na ressonância magnética, caracterizando a osteopoiquilose (Figura 2).

FIGURA 2: RADIOGRAFIA DE OMBRO DIREITO, JOELHO DIREITO E PUNHO DIREITO DEMONSTRANDO DIVERSAS LESÕES OSTEOPBLÁSTICAS ARREDONDADAS, COMPATÍVEIS COM OSTEOPOIQUILOSE.



A paciente foi tratada com sintomáticos e orientada a fazer o controle evolutivo por se tratarem de lesões benignas do tipo “não toque” (*don't touch lesion*).

## DISCUSSÃO

Embora a osteopoiquilose geralmente permaneça assintomática, a associação com o derrame articular ocorre em 15% a 20% dos pacientes com dor articular moderada.<sup>6</sup> A osteopoiquilose não apresenta achados clínicos típicos, o diagnóstico geralmente é radiológico ou incidental.<sup>6</sup> As lesões surgem na infância e persistem por toda a vida, podendo variar em tamanho, número

e até mesmo desaparecer.<sup>1</sup>

As lesões radiológicas de osteopoiquilose são típicas e são caracterizadas por numerosas lesões escleróticas simétricas, homogêneas, bem circunscritas, pequenas (1-10 mm de diâmetro), redondas ou ovais.<sup>6</sup> As áreas mais comumente afetadas são as epífises dos ossos tubulares curtos e as metáfises dos ossos longos.<sup>6</sup> Além disso, relata-se que ossos do carpo, ossos do tarso, escápula, pelve e sacro são freqüentemente afetados.<sup>6</sup> Estas áreas acometidas são resultado de uma anormalidade no processo de maturação óssea endocondral e correspondem à remodelação antiga e inativa de trabéculas esponjosas em localizações epifisárias e metafisárias.<sup>7</sup> A distribuição e a aparência dessas densidades estão relacionadas à deformação mecânica nas trabéculas esponjosas dessa área específica do sistema esquelético.<sup>7</sup>

Radiologicamente, podem ser observadas muitas lesões escleróticas de estrutura simétrica e homogênea, tipicamente circulares ou ovoides; cada lesão tem o tamanho de alguns milímetros.<sup>6</sup> Essas lesões são mais proeminentes nos ossos longos e nas regiões metafísaria e epifísaria da bacia; são, também, comuns nas falanges e nos tecidos esponjosos dos ossos do tarso e do carpo.<sup>6</sup> Na avaliação histológica, estas lesões escleróticas apresentam-se como condensações focais de osso compacto lamelar dentro da esponjosa.<sup>1</sup> Os achados microscópicos encontrados nas ilhotas ósseas são iguais ao da osteopoiquilose.<sup>1</sup>

As complicações da osteopoiquilose são raras, mas casos de osteossarcoma, condrossarcoma e tumor de células gigantes foram relatados, embora nenhuma associação definitiva tenha sido estabelecida.<sup>1</sup> Devido à possibilidade do desenvolvimento do osteossarcoma estar associado à osteogênese ativa na osteopoiquilose, o acompanhamento periódico dos pacientes com osteopoiquilose também é importante.<sup>8</sup>

## CONCLUSÃO

Embora a osteopoiquilose seja uma condição rara, especialmente em pacientes jovens, ela é diagnosticada por meio de achados radiológicos típicos. Portanto, o diagnóstico radiológico desses raros pacientes é importante para evitar métodos invasivos desnecessários de diagnóstico e tratamentos agressivos.

As lesões radiológicas da osteopoiquilose podem frequentemente ser confundidas com metástases ósseas osteoblásticas devido à sua semelhança. Por esse motivo, o diagnóstico preciso dessa doença benigna é importante.

---

Abreu BFBB, Higa AG, Tamashiro S, Duarte ML. Osteopoikilosis - Comparison Between Radiography and Magnetic Resonance. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):85-87.

**ABSTRACT** - Osteopoikilosis is a rare osteosclerotic dysplasia that shows an autosomal dominant transmission and has characteristic radiological features, there are no specific clinical features; diagnosis is made by incidental typical radiological findings in patients seeking treatment for other medical problems. Osteopoikilosis can be confused with osteoblastic metastases, tuberous sclerosis, and bone mastocytosis. We report a 37-years-old woman, complaining of pain and swelling in the wrist 20 days ago. The patient submitted to MRI for evaluation, showing carpal bones and epiphyseal regions of radius and ulna, as well as metacarpal and some phalanges, presenting several scattered sclerotic foci. After that for further evaluation, the patient was referred for radiographs of the knees, shoulders, and wrists, confirming the sclerotic foci found in MRI, confirming the diagnosis of osteopoikilosis.

**KEYWORDS** - Osteopoikilosis, Bone disease, Radiography, Magnetic Resonance Imaging.

---

## REFERÊNCIAS

1. Carvalho, A. C. P., Beze, R. S., & Picinini, S. E. Osteopoikilose: apresentação de um caso e revisão da literatura. *Radiol Bras.* 2002;35(3), 191-192.
2. Bansal A. The dripping candle wax sign. *Radiology.* 2008;246 (2): 638-40.
3. Gnoli M, Staals EL, Campanacci I, Bedeschi MF, Faletra F, Gallone S, Gaudio A, Mattina T, Gurrieri F, Percesepe A, Neri I, Virdi A, Tremosini M, Milanesi A, Brizola E, Pedrini E, Sangiorgi L. Melorheostosis and Osteopoikilosis Clinical and Molecular Description of an Italian Case Series. *Calcif Tissue Int.* 2019 Aug;105(2):215-221.
4. Lagier R, Mbakop A, Bigler A. Osteopoikilosis: a radiological and pathological study. *Skeletal Radiol* 1984;11:161-8.
5. Krishna D, Chand S. Osteopoikilosis: A case report with review of literature. *J Orthop Traumatol Rehabil.* 2013;6:84-6.
6. Yochum TR, Rowe IJ. In: Yochum TR, Rowe IJ, editors. *Essentials of skeletal radiology* 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia 2005.
7. Khot R, Sikarwar JS, Gupta RP, Sharma GL. Osteopoikilosis: A case report. *Indian J Radiol Imaging* 2005;15:453-4.
8. Mindell ER, Northup CS, Douglass HO Jr. Osteosarcoma associated with osteopoikilosis. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60:406-8.

## FÍSTULA DE ARTÉRIA CORANÁRIA DIREITA: RELATO DE CASO.

### RIGHT CORONARY ARTERY FISTULA: CASE REPORT.

Ricardo Rabello **FERREIRA**<sup>1</sup>, Sandro Luiz **CHUQUER**<sup>2</sup>, Heloisa **PORATH**<sup>3</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1599

Ferreira RR, Chuquer SL, Porath H. Fístula de Artéria Coronária Direita: Relato de Caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):88-90.

**RESUMO** - A fistula de artéria coronária (CAF) é uma condição rara que envolve uma comunicação anormal entre uma artéria coronária e uma câmara cardíaca ou a outro vaso sanguíneo. A maioria das CAF são pequenas e raramente levam a sintomas. Contudo, a depender do seu local de origem e desembocadura, a CAF pode funcionar como um shunt esquerdo-direito do coração, levando a repercussões graves, como sobrecarga de volume do ventrículo direito, hipertensão pulmonar e “síndrome do roubo”. No presente trabalho foi relatado o caso de um paciente assintomático com fistula de artéria coronária direita para ventrículo direito que apresentou alteração eletrocardiográfica.

**DESCRITORES** - Fístula de artéria coronária, Anormalidades congênitas, Anomalia de artéria coronária.

### INTRODUÇÃO

Documentada por Josef Hrytl em 1841 e descrita por W. Kraus em 1865, a fistula de artéria coronária (CAF) é uma condição rara que envolve uma comunicação epicárdica anormal entre uma artéria coronária e uma câmara cardíaca (fistula coronário-cameral) ou a outro vaso sanguíneo, como artéria pulmonar (fistulas arteriovenosas).<sup>1,2</sup>

A epidemiologia dessa anomalia permanece incerta pela alta taxa de casos existentes não diagnosticados. Em geral, as anomalias de artéria coronária correspondem a 0,2% a 1,2% da população, já a CAF acomete cerca de 0,002% dos casos. As fistulas das artérias coronárias são unilaterais na maioria dos casos (mais de 80%), mas encontram-se casos bilaterais ou multilaterais.<sup>2,3</sup>

A forma congênita da CAF é a mais comum. Durante a formação normal das artérias coronárias, as células angiogênicas do epicárdio e dos sinusoides miocárdicos formam cordões de células que se comunicam com os sinusoides intramiocondícos. Com o desenvolvimento do músculo cardíaco, os sinusoides distalmente se obliteram para que se estabeleça a circulação coronariana. Assim, se há a persistência de sinusoides intramiocondícos embrio-

nários, se formam as fistulas coronárias.<sup>4</sup>

Além da forma congênita, são encontrados casos de formas adquiridas, que tiveram sua prevalência aumentada ao longo dos anos com o desenvolvimento de técnicas intervencionistas (angioplastia, biopsia, substituição de válvula). A CAF também pode ser consequência de trauma, endocardite infecciosa, arterite de Takayasu.<sup>2</sup>

Relatamos o caso de um paciente assintomático com uma fistula de grande calibre da artéria coronária direita para o ventrículo direito, ou seja, de origem e desembocadura incomuns na literatura. Ainda, uma revisão de literatura sobre o tema, em função das particularidades dessa anomalia congênita rara, visto que alguns pacientes podem ter repercussões graves.

### RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 42 anos, realizou um eletrocardiograma (ECG) em uma consulta de rotina com clínico geral. No ECG de repouso foi visto uma alteração discreta do segmento ST. Para investigação adicional foi realizado o teste ergométrico, que evidenciou, durante o esforço, um infra

Trabalho realizado na Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná e Centro de Diagnóstico Água Verde.

1 - Médico radiologista do Centro Diagnóstico Água Verde.

2 - Médico Cardiologista do Centro Diagnóstico Água Verde.

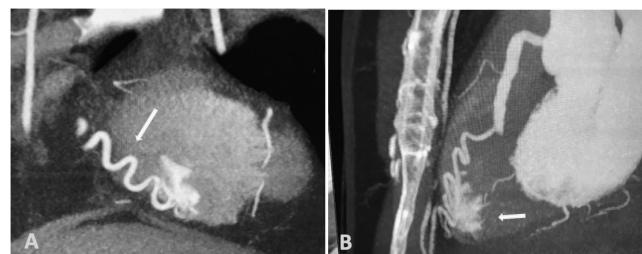
3 - Acadêmica da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná.

desnívelamento de ST de 3,00 a 4,00 mm em Dll, Dlll e aVF, sem outras alterações. Para investigação da irrigação do músculo cardíaco, foi realizado uma cintilografia miocárdica, onde foi observado fração de ejeção e contratilidade ventricular normais e ausência de sinais de isquemia. A partir disso, para elucidação do caso, foi realizada uma angiotomografia de coração onde foi observado uma fistula unilateral do seguimento médio da artéria coronária direita para ventrículo direito. A CAF encontrada era de morfologia complexa de grande calibre, com tortuosidade importante e alto débito na injeção de contraste, como é visto nas imagens 1 e 2. O paciente era assintomático e relata nunca ter tido angina, fadiga, dispneia aos esforços, ou qualquer outro sintoma. Paciente sem outras comorbidades e sem uso de medicamentos contínuos.

FIGURA 1. ANGİOTOMOGRAFİA DE CORAÇÔN COM RECONSTRUÇÔN 3D EVIDENCIANDO A TORTUOSIDADE DA ARTÉRIA FİSTULOSA DA CORONÁRIA DIREITA PARA VENTRÍCULO DIREITO.



FIGURA 2A. ANGİOTOMOGRAFİA DE CORAÇÔN COM INJEÇÔN DE CONTRASTE REVELANDO A ARTÉRIA FİSTULOSA. B. DRENAGEM SIGNIFICATIVA DE CONTRASTE NO VENTRÍCULO DIREITO (VISTA PÓSTERO-LATERAL).



## DISCUSSÃO

As fistulas de artéria coronária são agrupadas de diversas maneiras, embora nenhum dos esquemas de classificação seja amplamente empregado. Estas diferentes formas levam em consideração: vaso de origem, segmento de origem, local de terminação (fistulas arteriovenosas e coronário-cameral), morfologia da fistula (simples e complexa), número de fistulas (unilateral,

bilateral e múltiplas) e tamanho angiográfico. O caso relatado é descrito como uma fistula unilateral complexa do segmento médio da artéria coronária direita para o ventrículo direito (coronário-cameral).<sup>1</sup>

Na revisão da literatura é visto que não há consenso uniforme sobre o local de origem mais comum. No entanto, a artéria coronária esquerda é a mais relatada em vários estudos, como no realizado por Said et al. (2011), que analisou 304 pacientes e observou que 69% das fistulas unilaterais eram originárias da artéria coronária esquerda - descendente anterior (42%), circunflexa (20%) e o tronco principal esquerdo (7%) - e 31% da artéria coronária direita. A desembocadura das fistulas também apresentam divergências entre os estudos, mas no geral predominam na artéria pulmonar (44%), seguido do átrio direito (28%), ventrículo direito (13%), ventrículo esquerdo (6%), átrio esquerdo (2%). Dessa forma, o caso relatado se torna importante na literatura, já que estatisticamente, o local de origem e terminação não são os de acometimento mais comuns.<sup>5</sup>

A maioria das CAF são pequenas e raramente levam a sintomas, sendo diagnosticadas incidentalmente. Contudo, fistulas grandes com fluxo significativo podem apresentar insuficiência cardíaca congestiva e sopro cardíaco no exame físico. Outras manifestações incluem dispneia (60%), endocardite (20%) e angina (7%).<sup>3,6</sup>

O esvaziamento anormal da artéria traz consequências hemodinâmicas que variam com o tamanho, o gradiente de pressão ao longo da fistula e o volume do fluxo de derivação. Quando o local da drenagem está localizado no átrio esquerdo ou na veia pulmonar, há um desvio eficaz da esquerda para a esquerda que determina uma sobrecarga de volume apenas no coração esquerdo.<sup>3</sup>

Já as CAFs que drenam para as câmaras cardíacas direitas funcionam como derivações da esquerda para a direita, apresentando um fluxo contínuo por todo o ciclo cardíaco pela diferença de pressão, podendo causar sobrecarga de volume do ventrículo direito e hipertensão pulmonar. A terminação em um espaço de baixa pressão gera tortuosidade e aumento da artéria coronária fistulosa que leva à degeneração da parede vascular, dilatação aneurismática e predisposição à ruptura. Na angiotomografia do coração com reconstrução 3D (Figura 1), a tortuosidade da fistula é bem evidente, ressaltando a sua complexidade.<sup>6,7</sup>

O desvio do sangue através da fistula também pode levar à "síndrome do roubo" devido ao fluxo sanguíneo inadequado para o miocárdio distal à fistula, levando à isquemia. Além disso, pode haver fluxo insuficiente ao miocárdio pela obstrução de ramos laterais secundários à formação de trombos relacionados a aterosclerose na artéria coronária fistulosa. No caso relatado, a isquemia miocárdica foi suspeitada a partir do ECG com infarcto-nívelamento de ST durante o teste ergométrico. Apesar da cintilografia não ter detectado alteração isquêmica, pacientes com esse achado eletrocardiográfico apre-

sentam alta prevalência de cardiopatia isquêmica e, portanto, não deve ser desconsiderada. Dessa forma, a investigação foi completada e confirmada com a angiografia de coração, revelando a fistula de artéria coronária direita para ventrículo direito de alto débito na injeção de contraste.<sup>6,8</sup>

As fistulas das artérias coronárias comumente são diagnosticadas incidentalmente. Para o estudo das coronárias, o cateterismo cardíaco e a angiografia coronariana são os métodos de imagem mais utilizados, onde é possível determinar a presença de obstrução e a detecção do fenômeno do roubo coronariano. Além disso, pode ser realizada a ecocardiografia, a qual por ser um método não invasivo, facilita o monitoramento do status da fistula e das paredes do coração. O eletrocardiograma geralmente é normal, mas pode revelar sobrecarga de volume ou alterações isquêmicas, como foi o caso no paciente apresentado.<sup>3,9</sup>

Como diagnósticos diferenciais podem ser considerados o canal arterial patente, o seio de Valsalva rompido e o túnel ventricular esquerdo-aórtico.<sup>3</sup>

As indicações para fechar uma fistula coronária não estão bem estabelecidas, assim, as estratégias atu-

ais permanecem amplamente dependentes de experiência e publicação de artigos. Pacientes sintomáticos geralmente são tratados, bem como pacientes com complicações, como degeneração aneurismática grave. As diretrizes do Colégio Americano de Cardiologia e da Associação Americana do Coração indicam que uma grande fistula arteriovenosa coronariana deve ser fechada independentemente da sintomatologia (nível de evidência C). As opções disponíveis são fechamento cirúrgico no local da drenagem ou reparo com cateter, sendo este o preferido por ser menos invasivo. Pacientes com fistulas pequenas com derivação insignificante podem ser apenas acompanhadas rigorosamente.<sup>3,7</sup>

## CONCLUSÃO

O conhecimento da CAF é de grande importância na área médica, principalmente na radiologia, já que a maioria dos pacientes é assintomática e terá um achado incidental no exame de imagem. Além disso, seu reconhecimento se torna relevante, visto que alguns pacientes podem ter repercussões graves.

Ferreira RR, Chuquer SL, Porath H. Right Coronary Artery Fistula: Case Report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):88-90.

**ABSTRACT** - Coronary artery fistula (CAF) is a rare condition that involves abnormal communication between a coronary artery and a cardiac chamber or other blood vessel. Most CAFs are small and lead to symptoms. However, depending on its place of origin and outlet, a CAF can function as a left-right heart shunt, leading to serious repercussions, such as volume overload of the right ventricle, pulmonary hypertension and "theft syndrome". In the present study, the case of an asymptomatic patient with a right coronary artery fistula for the right ventricle who presented an electrocardiographic alteration.

**KEYWORDS** - Coronary artery disease, Coronary artery fistula, Cardiovascular disease.

## REFERÊNCIAS

1. Thrombolysis, v. 48, n. 2, p. 345–351, 2019.
2. Vaidya, Y. P.; Green, G. R. Coronary artery fistula. Journal of Cardiac Surgery, v. 34, n. 12, p. 1608–1616, 2019.
3. Buccheri, D. et al. Coronary Artery Fistulae: Anatomy, Diagnosis and Management Strategies. Heart Lung and Circulation, v. 27, n. 8, p. 940–951, 2018.
4. Groppo, A. A.; Coimbra, L. F.; Santos, M. V. N. DOS. Fístula da artéria coronária: relato de três casos operados e revisão da literatura. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular, v. 17, n. 3, p. 271–275, set. 2002.
5. Said, S. A. Current characteristics of congenital coronary artery fistulas in adults: A decade of global experience. World Journal of Cardiology, v. 3, n. 8, p. 267, 2011.
6. Sunkara, A. et al. Coronary Artery Fistula. Methodist DeBakey cardiovascular journal, v. 13, n. 2, p. 78–80, 1 abr. 2017.
7. Kastellanos, S. et al. Overview of coronary artery variants, aberrations and anomalies. World Journal of Cardiology, v. 10, n. 10, p. 127–140, 26 out. 2018.
8. Grossman, G.B. O papel da cintilografia miocárdica na avaliação da cardiopatia isquêmica. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, nº 16, 2009
9. Shriki, J. E. et al. Identifying, characterizing, and classifying congenital anomalies of the coronary arteries. Radiographics, v. 32, n. 2, p. 453–468, 5 mar. 2012.

## HERNIAÇÃO URETERAL – DIAGNÓSTICO PELA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA.

### URETERAL HERNIATION - DIAGNOSIS BY COMPUTED TOMOGRAPHY.

Mayara Oliveira **DA SILVA**<sup>1</sup>, Márcio Luís **DUARTE**<sup>2,3</sup>, André de Queiroz Pereira **DA SILVA**<sup>3</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1600

Da Silva MO, Duarte ML, Da Silva AQP. Herniação Ureteral – Diagnóstico pela Tomografia Computadorizada. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):91-93.

**RESUMO** - A herniação do ureter é uma condição médica extremamente rara e geralmente ocorre após transplantes ou ptose renal. A maioria dos casos relatados são identificados no momento da exploração cirúrgica para correção de hérnia inguinal, ou posteriormente como resultado de uma lesão operatória. Os pacientes comumente são assintomáticos até o agravamento do quadro, a idade média afetada é entre a quinta e sexta década de vida. O relato de caso destaca a importância de um diagnóstico precoce de um fenômeno incomum para evitar possíveis complicações. A herniação do ureter é uma causa importante de complicações no enxerto após transplantes renais, os sintomas dependem do grau de obstrução ureteral, localização e da presença de agravos. O procedimento de correção geralmente consiste em hernioplastia, inserção de stent e, em alguns casos, até mesmo ressecção do ureter e reanamastose. Devido ao risco de uropatia obstrutiva o tratamento deve ser realizado com cautela.

**DESCRITORES** - Hérnia, Ureter, Tomografia Computadorizada por raio-X, Diagnóstico; Sistema Urinário.

### INTRODUÇÃO

As hérnias inguinais envolvendo o ureter, são um fenômeno incomum e subnotificados, geralmente associados a transplantes, dada a localização anterior do ureter transplantado dentro do espaço de Retzius e nefropotoses.<sup>1</sup> A herniação ureteral foi descrita pela primeira vez em 1880 e menos de 140 casos foram relatados na literatura, sendo mais comum em homens e na quinta ou sexta décadas de vida.<sup>1</sup>

A maioria dos casos relatados são identificados no momento da exploração cirúrgica para correção de hérnia inguinal, ou posteriormente como resultado de uma lesão operatória.<sup>2</sup> Portanto, o conhecimento dessa anomalia é importante para evitar lesão ureteral durante a herniorrafia se ela for assintomática e para diagnosticá-la corretamente como possível causa de hidronefrose ipsilateral aguda em um cenário de emergência.<sup>2</sup>

Relatamos um caso de herniação ureteral diagnosticada pela tomografia computadorizada.

### RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 49 anos de idade, com história de transplante renal anterior por insuficiência renal, referindo desconforto na região operada. Nega traumas anteriores. O exame físico apresenta cicatriz abdominal sem sinais flogísticos por cirurgia de transplante renal anterior. Restante do exame físico sem alterações evidentes.

Foi solicitada tomografia computadorizada de abdome e pelve que demonstrou hérnia inguinal à direita com passagem do trajeto do ureter do rim transplantado na fossa ilíaca ipsilateral, cursando com moderada dilatação pielocalcinal à montante (Figuras 1, 2 e 3), com rins direito e esquerdo com dimensões reduzidas compatíveis com nefropatia crônica. Não é observado estrangulamento ureteral. O restante do exame de tomografia computadorizada não apresentou alterações. O paciente foi encaminhado ao urologista para avaliação de procedimento cirúrgico de redução simples do ureter.

Trabalho realizado na WebImagem Telerradiologia.

1 - Acadêmica de Biomedicina da Universidade Paulista (UNIP), Santos (SP), Brasil.

2 - Mestre em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil.

3 - Radiologista da WEBIMAGEM Telerradiologia, São Paulo (SP), Brasil. Radiologista do Hospital São Rafael, Imperatriz (MA), Brasil.

FIGURA 1. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NO CORTE AXIAL, DEMONSTRANDO RIM TRANSPLANTADO NA FOSSA ILÍACA DIREITA COM DENSIFICAÇÃO NA GORDURA ADJACENTE ALÉM DE DILATAÇÃO DO SISTEMA COLETOR.



FIGURA 2. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NO CORTE SAGITAL, DEMONSTRANDO O RIM TRANSPLANTADO NA FOSSA ILÍACA DIREITA E O TRAJETO URETERAL DO RIM TRANSPLANTADO INSINUANDO-SE NO CANAL INGUINAL.



FIGURA 3. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA NO CORTE AXIAL, DEMONSTRANDO OS LIMITES DO CANAL INGUINAL DIREITO E O SACO HERNIÁRIO CONTENDO GORDURA E A INSINUAÇÃO DO URETER DO RIM TRANSPLANTADO.



O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Rafael, na reunião do dia 22/01/2021 (CEP n 0001-2021).

## DISCUSSÃO

A herniação do ureter é uma causa importante de complicações no enxerto após transplantes renais,<sup>3</sup> podendo ser de dois tipos: paraperitoneal e extraperitoneal.<sup>1,3</sup> No tipo paraperitoneal, uma alça do ureter é estendida ao lado de um saco peritoneal. O ureter herniado está aderido ao peritônio posterior, ambos presentes na hérnia. É um tipo de hérnia deslizante que se acredita ser devido à tração das estruturas subjacentes ou aderências que prendem o ureter ao peritônio posterior.<sup>1</sup> A maioria (80%) das hérnias inguinais ureterais são paraperitoneais, enquanto os 20% restantes são extraperitoneais, o que significa que um verdadeiro saco herniário não está presente e o ureter é acompanhado apenas por gordura retroperitoneal.<sup>2</sup>

Hérnias inguinais ureterais também ocorrem mais comumente no lado direito do que no lado esquerdo.<sup>1</sup> Isto ocorre porque à esquerda, a fáscia de Toldt fica no nível da raiz secundária do mesocôlon sigmoide que parece apertar e fixar o ureter no retroperitônio.<sup>1</sup> Deve-se levar em consideração também que um fator predisponente significativo é a obesidade.<sup>4</sup>

A obstrução ureteral pode levar à disfunção do enxerto se não for reconhecida cedo. Diagnóstico imediato e tratamento são vitais para prevenir uma maior deterioração da função do enxerto ou mesmo a perda do enxerto.<sup>5</sup> Esta possibilidade deve ser considerada em pacientes que apresentam um aumento na creatina sérica, ureterohidronefrose e uma hérnia inguinal no exame físico.<sup>5</sup> A ultrassonografia pode diagnosticar a ureterohidronefrose, mas a hérniação inguinal do ureter pode passar despercebida,<sup>5</sup> portanto, requer cautela. A tomografia computadorizada de abdome, sem contraste intravenoso, pode auxiliar no diagnóstico com clareza,<sup>5</sup> como no caso exposto.

Os sintomas dependem do grau de obstrução ureteral, localização e da presença de agravos.<sup>1</sup> Na maioria dos casos relatados são notados no momento da cirurgia explorativa para correção da hérnia inguinal, ou mais tarde como resultado de uma lesão operatória.<sup>2</sup> A correção da hérnia aberta com redução simples do ureter pode ser suficiente ou, em casos mais complexos, a ressecção de ureter redundante seguida de anastomose primária ou ureteroneocistostomia.<sup>3</sup> Yannam e cols. relataram que a correção da hérnia incisional aberta com reforço de tela no transplante de rim é um método seguro e eficaz, sem diferenças significativas em pacientes transplantados e não-transplantados.<sup>4</sup>

## CONCLUSÃO

Relatamos um caso de herniação ureteral diagnosticada pela tomografia computadorizada. É uma complicação raramente relatada na literatura médica, porém que pode promover disfunções diversas no trato urinário, tais como a uropatia obstrutiva, necessitando de diagnóstico preciso e tratamento adequado do paciente.

Da Silva MO, Duarte ML, Da Silva AQP. Ureteral Herniation - Diagnosis by Computed Tomography. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):91-93.

**ABSTRACT** - Ureter herniation is an extremely rare medical condition and usually occurs after transplants or renal ptosis. Most of the reported cases are identified at the time of surgical exploration to correct an inguinal hernia, or later as a result of an operative injury. Patients are usually asymptomatic until the condition worsens, the average age affected is between the fifth and sixth decade of life. The case report highlights the importance of an early diagnosis of an unusual phenomenon to avoid possible complications. Herniation of the ureter is an important cause of graft complications after kidney transplants, the symptoms depend on the degree of ureteral obstruction, location, and the presence of injuries. The correction procedure usually consists of hernioplasty, stent insertion, and, in some cases, even resection of the ureter and resuscitation. Due to the risk of obstructive uropathy, treatment should be carried out with caution.

**KEYWORDS** - Hernia, Ureter, Tomography, X-Ray Computed, Diagnosis, Urinary Tract.

## REFERÊNCIAS

1. Yahya Z, Al-Habbal Y, Hassen S. Ureteral inguinal hernia: an uncommon trap for general surgeons. *BMJ Case Rep.* 2017 Mar 8;2017:bcr2017219288.
2. Renzulli M, Marzocchi G, Vara G, Corcioni B, Ierardi AM, Gaudiano C, Golfieri Ret al. Inguinal ureter herniation evaluated with magnetic resonance imaging: a case report. *J Med Case Rep.* 2020 Oct 27;14(1):202.
3. Kobayashi T, Miura K, Saito K, Tasaki M, Saito K, Sakata J, Takizawa K, Katada T, Hirose Y, Yuza K, Ando T, Nagahashi M, Kameyama H, Wakai Tet al. Inguinal Herniation After Living Donor Kidney Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.* 2020 Jul-Aug;52(6):1940-1943.
4. Yannam GR, Gutti TL, High R, Stevens RB, Thompson JS, Morris MCet al. Experience of laparoscopic incisional hernia repair in kidney and/or pancreas transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011 Feb;11(2):279-86.
5. Bosmans I, De Boe V, Wissing KM, Vanhoeij M, Jacobs-Tulleneers-Thevissen D. A preventable cause of transplant hydronephrosis: inguinal herniation of the transplant ureter: case report and review of the literature. *Acta Chir Belg.* 2019 Nov 14:1-6.

## EDEMA PULMONAR NEUROGÊNICO - REVISÃO DA LITERATURA E RELATO DE CASO.

### *PULMONARY NEUROGENIC EDEMA - REVISION OF LITERATURE AND CASE REPORT.*

Hélcio GIFFHORN<sup>1</sup>, Maria Carolina Araújo dos Santos GIFFHORN<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1601

Giffhorn H, Giffhorn MCAS. Edema pulmonar neurogênico - revisão da literatura e relato de caso. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):94-96.

**RESUMO** - O objetivo deste trabalho foi o de relatar um caso de edema pulmonar de etiologia neurogênica (EPN), que ocorreu nos pós-operatório imediato (POI) de uma neurocirurgia (pós-clipagem de aneurisma intracraniano). O controle adequado no POI deste edema pode ser difícil, e seu tratamento é diferente do edema pulmonar de origem cardiogênica. Houve maior tempo de internamento (tanto da UTI como hospitalar) pela própria característica do edema e as complicações resultantes que ocorreram. O paciente permaneceu na UTI por 154 dias, com vários episódios de sepse. A sua alta hospitalar foi possível, mas à custa de cuidados pós-hospitalares assistenciais.

**DESCRITORES** - Edema pulmonar neurogênico, Conexão cérebro-pulmão, Insuficiência respiratória.

### INTRODUÇÃO

A definição de edema agudo pulmonar compreende o acúmulo de líquido no compartimento extravascular pulmonar (em seu interstício ou no espaço aéreo). Várias fisiopatologias estão envolvidas e costuma-se dividir em causas pulmonares e não pulmonares.<sup>1</sup>

Rene Laennec descreveu a infiltração pulmonar no século XVIII e Ernest Starling (1896) a relação entre as pressões osmóticas e hidrostáticas e o seu desequilíbrio entre respiração e edema.<sup>1</sup> As medidas de pressão arterial capilar e pressão coloidosmótica, em desequilíbrio, traduzem o balanço existente entre os fluxos pulmonares linfáticos, a água extravascular pulmonar e, na alteração do balanço destas surgem as apresentações radiológicas do edema pulmonar.<sup>2</sup>

O edema pulmonar neurogênico (EPN) desenvolve-se rapidamente a partir de uma variedade de insultos ao sistema nervoso central (SNC) tais como trauma, convulsões, hipertensão intracraniana e hemorragia subaracnóide. Áreas do SNC são estimuladas, no hipotálamo e na medula (áreas A1, A5, núcleo do tracto solitário e área postrema) ocasio-

nando alterações hemodinâmicas como o aumento de débito cardíaco, do aumento da resistência vascular periférica e da hipertensão arterial sistêmica.<sup>3,4</sup>

O objetivo deste trabalho é o de descrever o caso de um paciente que realizou uma correção de aneurisma intracraniano e que desenvolveu edema pulmonar neurogênico em seu POI.

### RELATO DO CASO

Paciente masculino, 48 anos, com história de transtorno de atenção, sem uso de medicações contínuas, foi submetido a clipagem de aneurisma da artéria cerebral média direita (ACMD) não roto no dia 15.08.2019. Realizou-se angiografia intraoperatória de controle pós-clipagem, o qual foi adequada. Não houve intercorrências trans-operatórias.

No dia seguinte ao pós-operatório imediato (POI), realizou tomografia computadorizada cerebral (TAC) de controle (16.08.2019) evidenciando-se os seguintes achados: presença de pneumoencéfalo frontal bilateral, craniotomia parietal direita, alterações pós-cirúrgicas com clipe metálico em território ACMD e pequena coleção extra-axial. No segundo dia de POI, evoluiu com ansiedade, agitação

Trabalho realizado no Hospital Pilar / Hospital Care.

1 - Médico Da Uti Hospital Pilar / Hospital Care.

2 - Aluna de medicina - 6º ano - Universidade Positivo.

psicomotora intensa e cefaléia. Após 12 horas destes sintomas, desenvolveu quadro de insuficiência respiratória aguda, necessitando re-entubação orotraqueal e ventilação mecânica.

Neste quadro inicial, foi necessário realizar-se diagnóstico diferencial entre pneumonia (viral e bacteriana), pneumocistose (havia relato de uso de droga recreativa ilícita - maconha) ou sepse de foco a esclarecer. Iniciaram-se antibióticos de modo empírico: azipromicina, trimetoprima e sulfametoxazol e anteviram (oseltamivir).

O tratamento realizado na UTI foi o de uma insuficiência respiratória aguda secundária a edema agudo pulmonar. Caracterizou-se o quadro clinicamente como síndrome de angústia respiratória (SARA) grave. Este quadro levou a um internamento prolongado do paciente de 154 dias na UTI. Houve neste POI cinco episódios de sepse, sendo três de origem hematogênica e duas de foco urinário.

Em sua alta hospitalar, necessitava de suporte dialítico, cuidados de traqueostomia e da neurocirurgia.

## DISCUSSÃO DO CASO

O mecanismo fisiopatológico do edema pulmonar pode ser dividido em dois tipos: cardiogênico (também chamado de hidrostático ou edema hemodinâmico) e não cardiogênico (caracterizado por edema com aumento da permeabilidade alvéolo-capilar) e clinicamente como uma SARA. A maior implicação em relação a esta diferença relaciona-se ao tratamento, já que a sua distinção clínica é muito similar.<sup>5</sup>

O aumento da pressão hidrostática (pressão normal de 8 a 10 mmHg) leva a aumento da filtração do líquido transvascular - o aumento do edema perimicrovascular e peribrônquico intersticial ocasionando a ruptura do epitélio pulmonar, inundando o alvéolo com líquido pobre em proteínas. No edema não cardiogênico, há aumento da permeabilidade vascular, resultando em aumento do fluxo de líquidos e proteínas para o interstício e espaço aéreo. Há portanto, alto conteúdo proteico.<sup>5</sup>

O edema cardiogênico dever ser tratado com diuréticos e redução da pós-carga. O não cardiogênico requer ventilação mecânica de modo protetor (volume corrente a 6 ml/kg pelo peso predito e pressão de via aérea menor que 30 cm água). (Quadro 1)<sup>5</sup>

QUADRO 1. EDEMA PULMONAR NEUROGÊNICO - CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS

Incidência	Pós-trauma: até 50% Pós-hemorragias: 2 a 49%
Fisiopatologia	Estimulação simpática
Início após o insulto de SNC	Precoce ou tardio
Diagnóstico diferencial	Essencial
Tratamento principal	Ventilação mecânica protetora Diuréticos são pouco efetivos

Neste caso, a causa cardiogênica do edema pulmonar não foi confirmada no POI. Na consideração de origem não cardiogênica, poderia ser neurogênica? Grandes lesões pulmonares podem ocorrer como infecção relacionada a ventilação mecânica, SARA e o edema pulmonar. As conexões entre o cérebro e o coração, ocorrem por diferentes mecanismos: catecolaminas circulantes, balanço do estresse (com mais ou menos esteroides presentes na circulação sanguínea), estimulação do sistema nervoso central e a reperfusão vascular (degeneração miofibrilar da musculatura cardíaca).<sup>6,7</sup> Não houve eventos adversos como hemorragias ou grande edema cerebral no POI. Na TAC de crânio de controle de POI (16.08.2019) apresentava pequena coleção extra-axial temporal direita e presença de pneumoencéfalo frontal bilateral.

O edema pulmonar neurogênico (EPN) está mais relacionado a trauma (50%) e nos casos de hemorragia subaracnóidea, apresentam-se com a incidência muito variada (2 a 42,9%). Não ocorreram crises convulsivas neste caso (se a presença de mal epiléptico estivesse associada, a mortalidade seria de 80 a 100%).<sup>4</sup>

## REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura abrange os principais aspectos relacionados ao evento EPN e a sua caracterização fisiopatológica. (Quadro 2)

QUADRO 2. EVOLUÇÃO DO EPN

Ano	Trabalho	Evento
1903	Harvey W.Cushing	Conexão entre disfunção do SNC e disfunção hemodinâmica
1908	W.T.Shanahan	11 casos - EAP e crises epilépticas
1918	François Moutier	EAP pós-trauma cerebral por FAF em soldados da I Grande Guerra Mundial
1968	Ducker, Simmons et al.	Elevação da pressão intracraniana observada em EPN
1976	Rossi, Graf	Demonstração experimental do EPN
1976-1982	Theodore, Robin Fein, Rackow	EPN apresenta concentração proteica semelhante ao plasma

LEGENDAS:

EAP - EDEMA AGUDO PULMONAR  
EPN - EDEMA PULMONAR NEUROGÊNICO  
FAF - FERIMENTO DE ARMA DE FOGO  
SNC - SISTEMA NERVOSO CENTRAL

REFERÊNCIAS: 3,4

As descrições na literatura são mais de casos isolados. Na apresentação de edema pulmonar, três componentes estão interligados e qualquer alteração de suas forças ocasionam desequilíbrio entre o equilíbrio do fluxo normal do líquido intrapulmonar. Esta complexa interação entre complacência arterial, capacidade (capilar e venosa) e quatro resistências (grandes e pequenos vasos arteriais e venosos), completam-se, mas

não explicam totalmente a acurácia na medida da pressão capilar pulmonar.<sup>8</sup> O gradiente do fluxo de sangue entre a pressão arterial pulmonar diastólica e o átrio esquerdo é de 6 a 8 mmHg (pressão de gradiente transpulmonar).

No EPN, ativam-se estruturas nervosas que estão inter relacionadas: núcleo do trato solitário, núcleos retículos parvocelular e magnocelular, neurônios A1 noradrenérgicos da medula ventro-lateral-caudal, hipotálamo e núcleos vagais.<sup>9</sup>

Em algumas séries mais amplas do que em relatos de casos, podemos observar a dificuldade da presença de EPN no POI pela sua grande variabilidade de incidência. (Quadro 3)

QUADRO 3. REVISÕES DA LITERATURA DE CASOS COM EPN

Autor	Ano	Casos estudados - incidência de EPN
Friedman et al.	1993	2% - em 305 casos de HSA
Smith et al.	1997	2 casos em 12 anos - HSA em 67% total
Muroi et al.	2008	477 HSA - 8%
Davidson et al.	2021	2 a 42,9% - revisões de literatura

REFERÊNCIAS: 4, 9, 10

Em presença de trauma crânio-encefálico, o EPN pode ocorrer em até 50% dos casos e na hemorragia sub-aracnoide entre 2 a 42,9%. A presença de crises convulsivas ao quadro, principalmente se ocorrer estando de mal epiléptico, pode elevar a mortalidade a até 80-100% dos casos.<sup>4</sup>

## CONCLUSÃO

A apresentação de EPN não é comum em casos de grandes eventos cerebrais (trauma ou hemorragias). Estimulação adrenérgica parece ser o fator mais preponderante para a ocorrência de EPN por alterações nas forças hidrostáticas e de Starling. O POI de EPN sempre é complicado nesta eventualidade, por ocorrer no POI de uma cirurgia de grande porte.

Neste caso, não se esperava a ocorrência de EPN, porque o transoperatório foi desenvolvido sem complicações. A consequência da hiperestimulação adrenérgica pode ser muito acentuada e suas complicações levam a um internamento prolongado. O diagnóstico de EPN deve ser realizado a partir da exclusão de outras etiologias de edema agudo pulmonar.

Giffhorn H, Giffhorn MCAS. Pulmonary neurogenic edema - revision of literature and case report. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):94-96.

**ABSTRACT** - The aim of this work was to describe a case with pulmonary edema of neuronic ethnology (NPE) that occurred in the immediate postoperative period of a neurosurgery (clipping a cerebral aneurysm). The proper identification of this event can be difficult in the immediate postoperative care, and its treatment is different from the cardiogenic pulmonary edema. Longer hospital stay (both ICU and hospital) by the very characteristic of the edema and the complications that occurred. The patient stayed at the ICU for 154 days, with multiple cases of sepsis. His hospital discharge was possible, but at the expense of post-hospital care.

**KEYWORDS** - Neurogenic Pulmonary Edema, Brain-heart Connection, Respiratory Failure.

## REFERÊNCIAS

1. O'Leary R, McKinlay J. Neurogenic pulmonary edema. Anesthesia, Crit Care & Pain 2011; 11(2): 87-92
2. Carlson RW, Haupt MT. Colloid-Hydrostatic Gradients and Pulmonary Edema. Chest 1982;82(4): 398-400.
3. Malik AB. Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema. Circ Res 1985;57(1): 1-18.
4. Davison DL, Terek M, Chawla L. Neurogenic pulmonary edema. Crit Care 2012;16:212.
5. Ware IB, Matthay MA. Acute Pulmonary Edema. N Engl J Med 2005;353:26:2788-96.
6. Samuels MA. The Brain-Heart Connection. Circulation 2007;11:77-84
7. Mrozek S, Constantin JM, Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients. World J Crit Care Med 2015;4(3):163-178.
8. Takala J. Pulmonary capillary pressure. Intensive Care Med 2003;29:890-93
9. Ridenti FAS. Edema pulmonar neurogênico: uma revisão atualizada da literatura. Rev Bras Ter Intensiva 2012;24:91-6.
10. Friedman JA, Picelmann MA, Pieprgas DG, McIver JI, Toussaint III LG, et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2003;52:1031-2.

## **TIOSSULFATO DE SÓDIO 10% INTRALESIONAL PARA TRATAMENTO DA CALCINOSE EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA E DERMATOMIOSITE: SÉRIE DE CASOS.**

### ***10% INTRALESIONAL SODIUM THIOSULPHATE FOR CALCINOSIS TREATMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AND DERMATOMYOSITIS: CASE SERIES.***

Alessandro Ferroni **TONIAL**<sup>1</sup>, Betânia **LONGO**<sup>1</sup>, Thelma Larocca **SKARE**<sup>2</sup>,  
Pedro Ming de **AZEVEDO**<sup>3</sup>, Patrícia **MARTIN**<sup>3</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1602

Tomial AF, Longo B, Skare TL, Martin P. Tiossulfato de Sódio 10% Intralesional para Tratamento da Calcinose em Pacientes com Esclerose Sistêmica e Dermatomiosite: Série de Casos. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):97-101.

**RESUMO** - INTRODUÇÃO: A calcinose é uma complicação frequente da esclerose sistêmica e da dermatomiosite, resultando em dor local, contraturas, ulcerações, infecções secundárias e limitação funcional. Não há tratamento eficaz para calcinose mas o tiossulfato de sódio tem se mostrado promissor. OBJETIVOS: Analisar a resposta terapêutica ao tiossulfato de sódio 10% intralesional nas calcinoses de pacientes com dermatomiosite e esclerose sistêmica. MÉTODOS: Estudo prospectivo, não controlado, incluindo 7 pacientes, totalizando 10 calcinoses, sendo um paciente com dermatomiosite e 6 com esclerose sistêmica. Desfechos primários: melhora da dor pela escala visual analógica e diminuição do maior e menor diâmetros das calcinoses ao raio-x. Desfechos secundários: melhora da qualidade de vida pelo SF12 (*Medical Outcomes Study Short Form 12*) e da função pelo HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Resultados foram expressos em médias e as variáveis contínuas comparadas pelo teste *t-Student* ou pelo teste de *Wilcoxon*. RESULTADOS: Foram realizadas 2 a 8 aplicações intralesionais (média de 3,7), com média de 8,9mg de tiossulfato por injeção a intervalos de 13 a 56 dias, com intervalo médio de 19 dias. Todos os pacientes relataram melhora da dor, porém esse resultado não foi significativamente estatístico. Não houve redução do diâmetro das calcinoses, nem melhora da qualidade de vida ou funcional. CONCLUSÃO: Baixas doses de tiossulfato de sódio administradas por injeções intralesionais, em intervalos médios de 19 dias, em número limitado de aplicações, não foram efetivas para o tratamento da calcinose.

**DESCRITORES** - Calcinose, Esclerose sistêmica, Dermatomiosite.

### **INTRODUÇÃO**

A calcinose caracteriza-se pela deposição de cálcio em tecidos moles, principalmente na derme, na ausência de alterações nos níveis séricos de cálcio e de fosfato. Ocorre em associação com doenças difusas do tecido conjuntivo, principalmente na esclerose sistêmica, podendo atingir 22 a 40% dos pacientes. Pode aparecer, ainda, na dermatomiosi-

te, afetando de 5 a 10% dos adultos e até 30% das crianças com essa doença.<sup>1-4</sup>

Os depósitos de cálcio localizam-se preferencialmente nas polpas digitais, superfícies extensoras das articulações e áreas de trauma como as nádegas, podendo causar dor, inflamação e ulceração local. Podem, ainda, levar à infecção secundária e contraturas, as quais causam atrofia muscular e limitações funcionais.<sup>5</sup> Assim sendo, salienta-se o

Trabalho realizado no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

1 - Médicos residentes do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. Curitiba, PR.

2 - Profa reumatologista da Faculdade Evangélica Mackenzie. Curitiba, PR.

3 - Preceptores do Ambulatório de Vasculites. Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie. Curitiba, PR.

grande impacto dessa condição na qualidade de vida dos pacientes, evidenciando a importância de um tratamento adequado.<sup>6</sup> Entretanto, até o momento, nenhum estudo randomizado mostrou um tratamento eficaz no controle das calcinoses.<sup>7</sup>

Uma vez que a calcinose se caracteriza pela presença de cristais de cálcio nos tecidos, uma forma de tratamento proposta é a solubilização desses cristais. Nesse contexto, o tiossulfato de sódio, ligando-se ao cálcio presente no tecido e formando cristais de tiossulfato de cálcio, que é 250 a 100.000 vezes mais solúvel do que os outros sais de cálcio, pode levar a dissolução dos depósitos pré-existentes e evitar precipitações adicionais.<sup>8</sup> Além deste efeito quelante, o tiossulfato de sódio parece ter uma ação vasodilatadora e antioxidante, o que, em última instância, reduziria as espécies reativas de oxigênio, aumentando a disponibilidade da fetuína A, inibidor da calcificação extra-óssea, e diminuindo a síntese de proteínas GLA, que predispõem à calcificação ectópica.<sup>9</sup> De fato, relatos e séries de casos sugeriram boa resposta à soluções e cremes contendo tiossulfato de sódio em concentrações variando de 10 a 25% no tratamento da calcinose associada à esclerose sistêmica e dermatomiosite.<sup>8,10</sup> A via de administração intralesional parece ser uma alternativa potencialmente eficaz para aqueles pacientes que não respondem ao tratamento com creme ou solução.<sup>10-14</sup>

Dessa forma, o objetivo do presente estudo é descrever uma série de casos nos quais o tiossulfato de sódio intralesional a 10% foi utilizado como forma de tratamento da calcinose em pacientes com esclerose sistêmica e dermatomiosite.

## METODOS

Esta análise foi realizada de maneira prospectiva e não controlada em sete pacientes consecutivos com calcinose, em seguimento no ambulatório de esclerose sistêmica e dermatomiosite de um único Serviço de Reumatologia. Após aprovação do comitê de ética em pesquisa local sob 2.270.626, esses pacientes receberam esclarecimentos sobre o tratamento e natureza do estudo e foram convidados a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Todos os indivíduos tinham idade  $\geq 18$  anos, com diagnóstico de dermatomiosite (critérios de Bohan e Peter de 1975)<sup>15</sup> ou esclerose sistêmica (critérios do ACR/EULAR 2013)<sup>16</sup> e presença de calcinose. Foram excluídos pacientes com infecção cutânea próxima ao local da aplicação. Também foram excluídas gestantes e pessoas sem capacidade intelectual para entender o TCLE.

Os desfechos primários observados foram a melhoria da dor, avaliada por meio da escala visual analógica (EVA) de zero a 100mm (onde 0 significa ausência de dor e 100 o pior cenário) e a melhora clínica e radiológica. O controle radiológico foi realizado por raio-x simples no início e ao término do tratamento, tendo

sido realizados no mesmo serviço de radiologia, e nas mesmas incidências. As imagens foram avaliadas por dois reumatologistas que desconheciam a ordem cronológica dos exames ou a quem pertenciam. Na ocasião, foram avaliadas medidas dos maiores e menores eixos das lesões ao exame de imagem. Para o controle da resposta clínica, as lesões foram medidas e fotografadas antes de cada aplicação e ao final do protocolo. Como desfecho secundário estudou-se a melhoria da qualidade de vida avaliada por meio do SF 12 (*Medical Outcomes Study Short Form 12*) e melhora funcional avaliada por meio do HAQ (*Health assessment questionnaire*).<sup>17</sup>

Paralelamente foram solicitadas dosagens de cálcio sérico antes de cada aplicação e ao término do tratamento. Eventuais eventos adversos foram reportados.

O protocolo de tratamento consistiu em injeções intralesionais seriadas de tiossulfato de sódio a 10% na base da lesão de calcinose, com aplicação em leque, em dose proporcional ao tamanho da área acometida. O intervalo de aplicação proposto foi de  $15\pm 7$  dias durante  $8\pm 2$  semanas, com a possibilidade de se estender o protocolo nos pacientes em que se observasse resposta parcial. Todas as aplicações foram realizadas pelo mesmo pesquisador.

Os dados foram analisados por meio do pacote estatístico SPSS versão 20.0. As médias e os intervalos foram utilizados para descrição dos resultados. As variáveis contínuas foram comparadas antes e ao término do tratamento por meio do teste *t* para amostras pareadas quando houve concordância com a distribuição normal. Em caso de não concordância, as variáveis contínuas foram comparadas pelo teste de Wilcoxon. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

## RESULTADOS

Foram incluídos no estudo sete pacientes, um com diagnóstico de dermatomiosite e seis com esclerose sistêmica, com calcinose em diversos sítios, incluindo falange distal (n=3), orelha (n=1), cotovelo (n=3) e perna (n=3). Dois pacientes apresentavam mais de uma área de calcinose.

A paciente com dermatomiosite havia sido diagnosticada cinco anos antes do estudo, e no momento do tratamento foi considerada inativa tanto quanto à atividade muscular quanto atividade cutânea da doença e estava em uso de hidroxicloroquina 400mg/dia e metotrexate 25mg/semana. Apresentava duas calcinoses localizadas em região medial da perna. Dentre os pacientes com esclerose sistêmica, 50% apresentavam a forma sistêmica cutâneo limitada, 71,42% revelavam fenômeno de Raynaud no momento do protocolo e 50% já haviam manifestado úlceras digitais. As demais características clínicas e laboratoriais podem ser observadas nas tabelas 1 e 2.

TABELA 1 – DESCRIÇÃO DOS PACIENTES COM CALCINOSE, TRATADOS COM TIOSSULFATO DE SÓDIO 10%

Doença	Idade (anos) Gênero	Localização	Tratamento	Dose Infundida	EVA	Calcinose (mm)	Tamanho Pós infusão (mm)
DM	33, F	Perna	3 Infiltrações com intervalos 15 dias	2mg por lesão	1 → 0	1,1 x 0,5 e 0,8 x 0,7	1,1 x 0,6 e 0,6 x 0,3
ESCL	67, F	Falange distal da mão e co- tovelo	2 infiltrações com intervalos 15 dias	5mg falange distal e 12mg no cotovelo	8 → 6	1,6 x 0,9 e 1,2 x 0,5	1,4 x 0,8 e 1,2 x 0,4
ESCL	55, F	Cotovelo e perna	3 infiltrações com intervalos médios 15 dias	10mg cotovelo e 20mg perna	0 → 0	2,5 x 0,3 e 2,3 x 0,5	2,5 x 0,4 e 2,3 x 0,5
ESCL	67, F	Falange distal da mão	8 infiltrações com intervalo médio de 15,8 dias	9,1 mg em média por infiltração	5 → 2	1,6 x 1,1	1,7 x 1,1
ESCD	52, F	Orelha	3 infiltrações com intervalos de 23 dias	7,6 mg em média por infiltração	7 → 2	0,5 x 0,5	0,5 x 0,4
ESCD	56, F	Falange distal da mão	4 infiltrações com intervalos médio de 12,5 dias	7,5 mg em média por infiltração	6 → 6	2,5 x 1,5	2,3 x 1,5
ESCD	62, M	Cotovelo	3 infiltrações com intervalos de 30 dias	17,5 mg em média por infiltração	0 → 0	13,2 x 8,1	13,4 x 8,1

DM = DERMATOMIOSITE; ESCL = ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA LIMITADA; ESCD = ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA DIFUSA; EVA = ESCALA VISUAL ANALÓGICA; F=FEMININO; M=MASCULINO

TABELA 2 – PERFIL CLÍNICO E ANTICORPOS DOS PACIENTES COM CALCINOSE TRATADOS COM TIOSSULFATO DE SÓDIO 10% .

	ESCL N acometidos (total)	ESCD N acometidos (total)	DM N acometidos (total)
Fenômeno de Raynaud	2 (3)	3 (3)	-
Acrosteólise	1 (3)	1 (3)	-
Úlcera Digital	2 (3)	1 (3)	-
Microstomia	2 (3)	1 (3)	-
Hipertensão Arterial Pulmonar	1 (3)	-	-
Doença Pulmonar Intersticial	1 (3)	2 (3)	-
Acometimento esofágico	3 (3)	3 (3)	-
Tabagista	1 (3)	-	-
Anti-Scl 70	1 (3)	-	-
Anti-Centrômero	2 (3)	-	-
Uso prévio/atual de ciclofosfamida	-	1 (3)	-
Uso prévio ou atual de mofetila	2 (3)	1 (3)	1 (1)
Uso prévio/atual de metotrexato	3 (3)	3 (3)	1 (1)

N: NÚMERO. ESCL: ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA LIMITADA. ESCD: ESCLEROSE SISTÊMICA CUTÂNEA DIFUSA. DM: DERMATOMIOSITE.

Em cada paciente foram realizadas 2 a 8 (média 3,7) aplicações intralesionais de tiossulfato de sódio a 10%. Em cada aplicação foi injetado de 2 a 25mg (média 8,9mg). A resistência mecânica à injeção do líquido foi uma dificuldade técnica encontrada, e muitas vezes limitou a aplicação da medicação. O intervalo médio entre cada aplicação foi de 19 dias, variando entre 13 e 56 dias, e a média de tempo entre o início e término do tratamento foi de 7,3 semanas, variando entre 2 e 18 semanas. Em uma das pacientes, com calcinose na falange distal do segundo quirodáctilo direito, fez-se um protocolo prolongado de aplicações tendo em vista melhora sintomática importante, sendo que foram aplicadas 8 injeções locais de tiossulfato de sódio 10%, com seguimento por 127 dias.

Em relação aos desfechos primários, houve redu-

ção no nível de dor medido pelo EVA em 57,1% dos pacientes (variação 0 a 5 pontos), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,109$ ). Também não se observou redução significativa no tamanho das lesões, nem clínica nem radiograficamente. Porém, foi notável que, em quatro casos os examinadores concordaram com uma aparente e subjetiva diminuição na densidade da calcificação ao raio-x após o tratamento.

Quanto aos desfechos secundários, não houve melhora dos componentes físico e psicológico do questionário de qualidade de vida após o término do tratamento ( $p=0,665$  e  $p=0,428$  respectivamente). A análise da função, por meio do HAQ, também não evidenciou evolução significativa ( $p=0,365$ ).

Da mesma maneira não se observou diferença estatística entre as dosagens de cálcio iônico sérico pré e

pós tratamento ( $p=0,595$ ).

É importante ressaltar que nenhum paciente apresentou complicações locais que incluíssem hiperemia, edema, infecção secundária, sangramento, piora da dor, fistulização ou drenagem de material calcificado. Um paciente, entretanto, apresentou descompensação clínica de insuficiência cardíaca congestiva, entre a primeira e segunda aplicação, necessitando de internação hospitalar. Esse mesmo paciente pediu para ser retirado do protocolo devido à dor intensa durante a terceira injeção. Entretanto, os outros pacientes relataram apenas uma sensação fugaz de queimação no momento da injeção.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, injeções intradérmicas de tiossulfato de sódio a 10%, realizadas a intervalos médios de 19 dias, não foram eficazes em melhorar significativamente a dor, a qualidade de vida, a função ou o diâmetro das calcinoses em uma coorte de sete pacientes com esclerose sistêmica e dermatomiosite. Embora os pacientes tenham reportado alívio da dor já nas primeiras aplicações, que persistiu durante todo o período de análise, a melhora do EVA não foi estatisticamente significante. Esse achado é discordante de relatos de casos previamente publicados, nos quais foram encontradas melhoras significantes da dor associada a calcinoses de diferentes etiologias com uso de tiossulfato tópico ou endovenoso.<sup>12, 13</sup> É possível que essa discordância seja secundária ao tamanho limitado da nossa amostra.

Acredita-se que a dor no local da calcinose possa ser secundária a uma isquemia local dos tecidos.<sup>9</sup> Nesse caso, é possível que o efeito rápido na melhora da dor, referido por nossos pacientes e descrito por outros autores,<sup>11-13</sup> seja mediado por um efeito vasodilatador e antioxidante do tiossulfato de sódio. Isso justificaria a dissociação da melhora clínica da radiológica, uma tendência em nossa amostra.

Uma série de casos, descrita por Baumgartner-Nielsen et al.<sup>13</sup>, mostrou redução de 67% do tamanho das lesões em 4 semanas, e 90% em 12 semanas. Há relatos de regressão em 6 a 21 meses após o início do tratamento.<sup>12</sup> Em nosso estudo não observamos diminuição do diâmetro nas lesões de nossos pacientes, o que pode ser justificado pela curta duração da intervenção, uma vez que apenas um de nossos pacientes completou 3 meses de tratamento, sendo os demais tratados por um período inferior a 2 meses. A aparente

diminuição da densidade radiográfica de algumas imagens corrobora com essa hipótese, o que nos leva a crer que, caso o tratamento tivesse sido prolongado, as calcinoses pudesssem se dissolver.

Outros fatores que podem ter contribuído para a ausência de diminuição no diâmetro da calcinose, além do tempo total de tratamento, foi o intervalo entre as injeções. No presente estudo, o intervalo entre as aplicações foi em torno de 19 dias, com mínimo de 13 dias, enquanto que nos trabalhos que utilizaram a mesma medicação em apresentação tópica as aplicações foram diárias,<sup>8,10</sup> e nos demais que utilizaram injeções intralesionais as aplicações foram semanais.<sup>11-13</sup>

Finalmente, a dose de tiossulfato administrada em cada aplicação foi, em nosso trabalho, próxima a 9mg, enquanto em uma série de casos em que houve redução das lesões a dose variou de 12,5 a 275mg para cada injeção.<sup>13</sup> Doses ainda maiores, em torno de 3g por semana, podem eventualmente ser utilizadas.<sup>12</sup> Um estudo retrospectivo que avaliou 14 pacientes que usaram tiossulfato de sódio endovenoso contra calcifilaxia mostrou que aqueles que receberam doses mais baixas obtiveram menores respostas.<sup>18</sup>

Outros autores relataram casos de infecção após as injeções.<sup>12,13</sup> Em oposição, em nosso trabalho não ocorreu nenhuma complicações infecciosa em um total de 26 infusões. Por outro lado, um dos pacientes apresentou descompensação de uma insuficiência cardíaca pré-existente. Embora sobrecarga de sódio possa levar à hipervolemia e à descompensação cardíaca, acreditamos que tal desfecho não tenha sido provocado pelas aplicações. Nossa paciente, próximo a este evento, recebeu apenas 1ml de tiossulfato de sódio, o que equivale a 1,2mmol de sódio.<sup>19</sup> Essa quantidade não justificaria o quadro clínico.

## CONCLUSÃO

Não existe tratamento comprovadamente eficaz contra a calcinose da esclerodermia e dermatomiosite. Frente a morbidade dessa manifestação, novas opções terapêuticas são muito bem-vindas. O presente trabalho encontrou uma tendência não estatisticamente significante de melhora da dor com o uso de injeções intralesionais de tiossulfato de sódio a 10%. Sugere-se que futuras pesquisas com essa substância e via de aplicação utilizem intervalos menores, além de concentrações e duração maiores do que a utilizada no presente protocolo.

Tonial AF, Longo B, Skare TL, Azevedo PM, Martin P. 10% Intralesional Sodium Thiosulphate for Calcinosis Treatment in Patients with Systemic Sclerosis and Dermatomyositis: Case Series. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):97-101.

**ABSTRACT - BACKGROUND:** Calcinosis is a frequent complication of systemic sclerosis and dermatomyositis, resulting in local pain, contractures, ulcerations, secondary infections and functional limitations. There is no effective treatment for calcinosis, but sodium thiosulphate has shown to be promising. **OBJECTIVE:** To analyze the therapeutic response to 10% intralesional sodium thiosulphate on calcinosis of patients with dermatomyositis and systemic sclerosis. **METHODS:** Non-controlled prospective study, with 7 patients and 10 calcinoses, of which one had dermatomyositis and six had scleroderma. Primary outcomes: improvement in the pain by the visual analogue scale, and a decrease in both diameters (biggest and smallest) of calcinoses on X-ray. Secondary outcomes: improvement in quality of life by SF12 (Medical Outcomes Study Short Form 12), and of function by HAQ (Health Assessment Questionnaire). Results were expressed as means; continuous variables were compared by the t-Sudent test or by the Wilcoxon test. **RESULTS:** Two to 8 intralesional applications were performed (mean of 3.7), with mean of 8.9mg of thiosulphate per injection, at 13-56 days intervals (mean of 19 days). All patients reported improvement in pain, albeit such result was not statistically significant. There was no reduction in the diameters of calcinoses, nor there were quality of life or functional improvements. **CONCLUSION:** Low doses of sodium thiosulphate, administered through intralesional injections, in mean intervals of 19 days, in a limited number of applications, were not effective for calcinosis treatment.

**KEYWORDS** - Calcinosis, Systemic sclerosis, Dermatomyositis.

## REFERÊNCIAS

1. Bolman N, Slobodin G, Rozembubaum M. Calcinosis in rheumatic diseases. *Sem Arthritis Rheum.* 2005; 34:805-12.
2. Torres C, Belmont R, Carmona L, Gómez-Reino FJ, Galindo M, Ramos B, et al. Survival, mortality and causes of death in inflammatory miopathies. *Autoimmunity.* 2006; 39:205-15.
3. Valenzuela A, Cuomo G, Sutton E, Gordon J, Spiera R, Rodriguez-Reyna T, et al. Frequency of calcinosis in a multicenter international cohort of patients with systemic sclerosis: a scleroderma clinical trials consortium study. *13th International Workshop on Scleroderma Research August 2013; Boston, Massachusetts, 2013.*
4. Bartoli F, Fiori G, Braschi F, Amanzi L, Bruni C, Bellando-Randone, et al. Calcinosis in systemic sclerosis: subsets, distribution and complications. *Calcinosis in systemic sclerosis: subsets, distribution and complications. Rheumatology* 2016; 55: 1610-14.
5. Chander S, Gordon P. Soft tissue and subcutaneous calcification in connective tissue diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24:158-64.
6. Kallen MA, Mayes MD, Kriseman YL, de Achaval SB, Cox VL, Suarez-Almazor ME, et al. The symptom burden index: development and initial findings from use with patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2010; 37(8):1692-8.
7. Dubos M, Ly K, Martel C, Fauchais AL. Is rituximab an effective treatment of refractory calcinosis? *BMJ Case Rep.* 2016. doi: 10.1136/bcr-2015-213179.
8. Wolf EK, Smidt AC, Laumann AE. Topical sodium thiosulfate therapy for leg ulcers with dystrophic calcification. *Arch Dermatol.* 2008; 144:1560-2.
9. Hayden MR, Goldsmith DJA. Sodium Thiosulfate: New Hope for the Treatment of Calciphylaxis. *Semin Dial.* 2010;23:258-62.
10. Del Barrio-Díaz P, Moll-Manzur C, Álvarez-Veliz S, Vera-Kellet C. Topical sodium metabisulfite for the treatment of calcinosis cutis: A promising new therapy. *Br J Dermatol.* 2016; 175:608-11.
11. Smith JP. Intradermal sodium thiosulfate for exophytic calcinosis cutis of connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:146-7.
12. Goossens J, Courbebaisse M, Caudron E, Bahans C, Vacquerie V, Melchior J, et al. Efficacy of intralesional sodium thiosulfate injections for disabling tumoral calcinosis: Two cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:451-5.
13. Baumgartner-Nielsen J, Olesen AB. Treatment of skin calcification with sodium thiosulfate: a case series. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96: 257-8.
14. Gunasekera NS, Maniar LEG, Lezcano C, Laga AC, Merola JF, et al. Intralesional sodium thiosulfate treatment for calcinosis cutis in the setting of lupus panniculitis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:944-5.
15. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore).* 1977;56:255-86.
16. Hoogen FVD, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2013; 65:2737-47.
17. Loza E, Abásolo I, Jover JA, Carmona L. Burden of disease across chronic diseases: a health survey that measured prevalence, function, and quality of life. *J Rheumatol.* 2008;35:159-65.
18. Noureddine L, Landis M, Patel N, Moe SM. Efficacy of sodium thiosulfate for the treatment for calciphylaxis. *Clin Nephrol.* 2011;75:485-90.
19. Generali JA, Cada DJ. Sodium Thiosulfate: Calciphylaxis. *Hosp Pharm.* 2015; 50:975-7.

# CORONAVÍRUS - MINI REVISÃO.

## *CORONAVIRUS - MINI REVIEW.*

Hélcio **GIFFHORN**<sup>1</sup>, Maria Carolina Araújo dos Santos **GIFFHORN**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1603

Giffhorn H, Giffhorn MCAS. Coronavírus - mini revisão. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):102-105.

**RESUMO** - Pandemias surgem de tempos em tempos, acometem muitos países e impactam em muitas áreas além da saúde pública, desde sociais até econômicas. O surgimento desta pandemia de coronavírus na China, alerta para o fato da aproximação do homem com o meio ambiente, havendo a possibilidade de transmissão de doenças por vetores primários e intermediários ao homem. Frente a novas doenças, precisamos entender sua epidemiologia, sua patologia e cura (ou, o melhor que estiver disponível para o seu tratamento). O coronavírus surgiu como doença a partir de um mercado na China, como tantos existem mundo afora. O avanço desta pandemia mostrou que não estávamos preparados para ela, que pela primeira vez uma gripe transmitida por morcegos atingiu globalmente a saúde pública. Esta mini revisão procura mostrar um pouco do entendimento do coronavírus e do seu caminho até o epitélio pulmonar, iniciando, ali sintomas que podem ser insidiosos a até uma síndrome de angústia respiratória aguda.

**DESCRITORES** - Coronavírus, Pneumonia viral, Pandemia.

### INTRODUÇÃO<sup>1,2,3</sup>

Em 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) anunciou em vídeo conferência que o surto de coronavírus (CoV) torna-se reconhecidamente uma pandemia. O controle dela viria com o tempo e que esta era a primeira vez que um CoV iniciava uma pandemia.

A cada país caberia lutar contra a falta de capacidade operacional, falta de recursos, falta de resoluções concretas que até então estavam ainda indisponíveis.

Assim, destacaram-se quatro áreas de planejamento a serem delineadas:

- A. Preparar-se e estar pronto
- B. Detectar, proteger e tratar
- C. Redução da transmissão
- D. Inovar e aprender

Na linha de frente, aos hospitais caberiam estarem preparados e propiciarem o treinamento a equipe de saúde, porque "... we need each other."

Um artigo sobre ameaças de pandemia mencionou que quando as barreiras de contenção de Nova Orleans colapsaram, a fé das pessoas na agilidade do governo em proteger seus cidadãos ruíram junto. A tragédia foi maior que o esperado.

Entre 2002 e 2003, um surto de gripe surge na Ásia e dissemina-se na América do Norte e Europa. Chamou-se esta nova doença de síndrome da angústia respiratória aguda severa (SARS) e evidenciou-se que dos 50 pacientes avaliados, 45 apresentavam-se com infecção pelo CoV. Em humanos, observou-se que a pneumonia era a manifestação principal, sendo que nos hospedeiros animais, além dos respiratórios, ocorriam manifestações neurológicas, gastrointestinais e hepáticas.

O objetivo deste trabalho é o de revisar sucintamente o coronavírus e as suas interações entre hospedeiro, intermediário e infecção no ser humano.

### REVISÃO DA LITERATURA

#### 2.1 Vírus DNA e vírus RNA<sup>4,5,6</sup>

Vírus DNA - os vírus DNA apresentam-se com maior carga genética, sendo que a sua replicação apresenta maior fidelidade. Apresentam a característica de atacar processos proteicos, deste modo comprometem tanto processos celulares e metabólicos.

Com duas excessões (poxvírus e herpesvírus), os vírus DNA estão interligados aos humanos já por muito tempo.

RNA vírus - por apresentarem menor carga ge-

Trabalho realizado na Clínica Cardiológica Giffhorn Ltda.

1 - Médico da UTI Hospital Pilar / Hospital Care - Médico da UTI Cardiológica - UFPR.

2 - Estudante de Medicina - Universidad Positivo.

nética, possuem habilidades de maior replicação tanto em um único como entre diversos hospedeiros. A maioria são zoonóticos (infectam vertebrados além dos humanos); os mamíferos são mais frequentes e as aves menos comum (< 40 %). Zoonóticos não são considerados na transmissão pela via dos artrópodes. Ou já infectavam humanos ou, então, são resultados de infecção secundária a exposição de laboratório.

A recombinação genética viral atua no processamento do RNA, transporte intracelular e localizam-se dentro da célula.

Por possuírem menor carga genética, consomem menor gasto energético em sua replicação e podem exceder a  $1.10^3$  maior capacidade evolutiva que os vírus DNA.

## 2.2 Coronavírus<sup>7</sup>

O termo coronavírus foi denominado por Tyrrel e cols. (1968), quando visualizados ao microscópio eletrônico, apresentavam uma morfologia de coroa em sua superfície. Em 1975 foi estabelecido pela taxonomia como família *Coronaviridae* e em 2005 foi dividido em duas famílias: coronavírus e torovírus (causadoras de doença entérica no gado e possivelmente em humanos).

Somente em 2003 documentou-se doenças em humanos, ocasionando sintomas respiratórios e o modo de transmissão de modo epidêmico. Inicia-se a origem da SARS-CoV.

### 2.2.1 Diversidade genética viral<sup>8,9,10</sup>

CoVs são membros da subfamília *Coronavirinae*, da família *Coronaviridae* e a ordem *Nidovirales*. Esta subfamília consiste em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*, baseados em suas relações filogenéticas e estruturas genômicas. Por sua vez, o gênero *Betacoronavirus* apresenta-se com cinco subgêneros, sendo o *Merbecovirus* o mais relacionado a SARS.

Os coronavírus são vírus RNA que apresentam como características: rápida adaptação ao hospedeiro, nichos ecológicos também rapidamente adaptáveis, consequentemente com tendência a mais facilidade de recombinações e altas taxas de mutações.

A diversidade do CoV é resultado de três grandes razões:

1. infidelidade da dependência da RNA polimerase - proporcionando sua taxa de mutação ser da ordem de 1000 a 10000 nucleotídeos;
2. sua replicação viral é mediada por um mecanismo de "escolha da cópia", apresentando alta frequência de recombinação de RNA homólogo;
3. como possuem grandes genomas, entre todos os RNA vírus, possuem alta plasticidade em acomodação e modificação genética

### 2.2.2 Observações à microscopia eletrônica<sup>11,12</sup>

Apresentam características morfológicas de uma

clava com projeções na superfície de espinhos de glicoproteína (proteína S - de "spike"). Possuem tamanho 65 - 125 nm de diâmetro, contêm uma pequena ilha de RNA como material nuclear. Entre os coronavírus, há uma grande variação no tamanho da proteína S.

A capacidade de invasão do CoVs está relacionada à proteína S, ao tropismo celular e a sua patogenicidade.

As mutações, inserções e seleções virais ocorrem próximo da junção S1-S2 do CoV, a qual é o local de clivagem polibásico quando ocorre um processo evolucionário natural.

### 2.2.3 Morcegos e CoVs - reservatórios primários<sup>9,13,14</sup>

Os morcegos constituem-se em aproximadamente 1/4 de toda diversidade animal e só não existem em um continente - a Antártida. São divididos em duas grandes subordens:

- grandes morcegos - alimentação frugívora
- pequenos morcegos - insetívoros

Os morcegos são reservatórios naturais de muitos vírus zoológicos, sendo que das seis grandes espécies, a *Rhinolophus* (morcegos pata-de-cavalo), que são habitantes de cavernas. Eles demonstraram alta prevalência de anticorpos SARS-CoV (28%) e fazem parte da subordem dos grandes morcegos.

### 2.2.4 Hospedeiros do CoV<sup>4,15-17</sup>

O achado de anticorpos anti-SARS-CoV em morcegos da espécie *Rhinolophus* sugeriu que eles seriam a fonte viral primária. Hospedeiros secundários zoológicos seriam camelos, porcos, ratos almiscareiros, pandoins e guaxinins.

Em 2001, pessoas sadias de Hong Kong (2,5%) já apresentavam sinais da presença de anticorpos contra o SARS-CoV.

A transmissão do SARS-CoV entre espécies ocorre pela presença de receptores ACE2 em diferentes mamíferos, de morcegos a guaxinins, apresentando pequenas diferenças entre si. A espícula S possui a capacidade de reconhecer os receptores da célula hospedeiro, em particular o terminal N- (a espícula de proteína S divide-se em dois terminais, N - e C -).

## 3. Acesso e invasão do CoV aos humanos

### 3.1. O epitélio pulmonar<sup>18, 19</sup>

O alvéolo pulmonar é coberto por dois tipos de células, pneumócitos I (P I) e II (P II).

O P I cobre 95% da superfície do alvéolo, apresenta forma escamosa e quando são lesados, o P II prolifera, migra, toma a forma e diferencia-se em P I.

O P II cobre o restante da superfície do alvéolo (5 %), apresenta um importante papel no processo de reparo celular e da produção de surfactante (síntese, armazenamento e secreção da surfactante. Secretam também citrinas e proteínas relacionadas à resposta

inflamatória e ao estresse oxidativo (relacionados à inibição da proliferação de fibroblastos vs síntese do colágeno).

O P II possui capacidade de transporte de íons através de canais de sódio (por diferença de seu gradiente) e fluidos do espaço aéreo alveolar.

### 3.2 O receptor ACE2<sup>20</sup>

O papel principal da ACE2 é a conversão do octapeptídeo angiotensina II (Ang II) em angiotensina I (Ang 1). Estes dois metabólitos possuem papéis diferentes:

- Ang II - atividade vasopressora, proliferativa, profibrótica;
- Ang 1 - atividade vasodilatadora, anti-prolifetiva, apoptose.

A Ang II atua nos receptores AT1 e AT2; em um novo eixo deste sistema, o Ang I atua também no receptor mas, este novo eixo possui efeitos protetivos na HAS e na diabetes.

### 3.3 Receptor ACE2 e SARS coronavírus<sup>11 - 24</sup>

A porção proteica S do coronavírus associa-se a receptores celulares da ACE2 que são utilizados para a invasão celular. Deficiência em receptores Ang II e AT1 induzem maior edema pulmonar e acentuada disfunção pulmonar.

A deficiência de ACE II induz a sepse por peritonite (a partir do ceco) e maior injúria pulmonar. Há desta forma, maior ocorrência de infecções polimicrobianas.

Estudos imunohistoquímicos mostraram a presença dos três componentes virais (genoma, proteínas e partículas), nos casos fatais de CoV, em epitélios do alvéolo e intestinal, como também em receptores (ACE2) do sistema cardiovascular e em glândulas (da pele (suor), das adrenais e pituitária). Mas, os alvos da SARS-CoV são as células do intestino delgado e pneumócitos.

## DISCUSSÃO

Para que tenhamos uma resposta frente a uma nova doença, precisamos saber três conceitos:

1. sua epidemiologia
2. sua patologia
3. qual o patógeno envolvendo

Os postulados de Koch (ampliado por Rivers, em 1937) preenchem todo critério do SARS-CoV como causa de doença: isolamento do vírus em pacientes com doença, cultivo em células do hospedeiro, isolamento de células doentes, produção de doença comparável em hospedeiros, re-isolamento do vírus e detecção de uma resposta imune ao vírus.<sup>25,26</sup>

Em pandemias, difícil prever qual seria a próxima, mas sabe-se que 60% de todas doenças emergentes a partir de 1940, apresentam-se como zoológicas, ou seja, a partir da estreita interação entre o homem e vertebrados de origem do meio ambiente. Uma taxa de patógenos a partir de espécies zoológicas revelam que: 80% são vírus, 50% bactérias, 40% fungos, 70% protozoários e 95% são helmintos.<sup>27</sup>

As características únicas das doenças infecciosas não são previsíveis e apresentam potencial para expansão a nível global. As doenças podem re-emergir de forma endêmica, em surto ou pandemia, dependendo da adaptabilidade do patógeno.<sup>28</sup>

A proximidade do homem aos hospedeiros intermediários, seja para comércio ou alimentação, facilita a passagem do vírus, principalmente quando há receptores celulares com características próximas.<sup>15-17</sup>

O curso do coronavírus nos mostrou que não estávamos preparados, apesar dos eventos de surtos e pandemias a partir de 2002 na China. A globalização também facilita a disseminação das doenças. As perdas humanas durante uma pandemia são maiores que na guerra, devido ao terrorismo por desastres naturais.<sup>29</sup>

O coronavírus é, neste momento, a única pneumonia viral em que os hospedeiros não são aves terrestres.<sup>17</sup>

## CONCLUSÃO

A evolução de surto para pandemia do coronavírus iniciou-se na Ásia e lentamente avançou por transmissão entre humanos. Ocasiona extremos como sintomas leves e até SARS, infecção bacteriana associada e óbitos.

Objetivamos neste trabalho, revisar os principais aspectos do SARS-CoV e como ele atua em sua invasão celular. Não podemos evitar os surtos e as pandemias, mas devemos estar melhor preparados para enfrentá-la.

Giffhorn H, Giffhorn MCAS. Coronavirus - mini review. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):102-105.

**ABSTRACT** - Pandemics arise from time to time, present in many countries and impact in many areas beyond public health, from social and economic areas. The emergence of this coronavirus pandemic in China, warns of the fact that the approximation of the man with the environment, the possibility of transmission of diseases from primary and secondary hosts to man. Facing emerging diseases, we must understand the epidemiology, the pathology and the treatment of this (or the best available for your treatment). The coronavirus emerged as a disease in a market in China, like so many exist worldwide. The advance of this pandemic shows us that we are not prepared for it, that for the first time a strain of influenza swept across all humanity and their health public system. This mini review seeks to show a little understanding of the coronavirus and your way to the pulmonary epithelium, starting symptoms that can be insidious to even an acute respiratory distress syndrome.

**KEYWORDS** - Coronavirus, Viral pneumonia, Pandemic.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Virtual press conference on COVID-19 - 11 March 2020
2. Gibbs WW, Soares C. Preparing for a Pandemic. *Scientific American* 2005;45:54.
3. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC Lim W et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319-25.
4. Woolhouse MEJ, Adair K, Brierley L. RNA Viruses: A Case Study of the Biology of Emerging Infectious Disease. *Microbiol Spectrum* 1(1):OH-0001-2012
5. Steinhauer DA, Holland JJ. Rapid Evolution of RNA Viruses. *Ann Rev Microbiol* 1987;41:409-33
6. Durmus S, Ülgen KÖ. Comparative interactomics for virus-human protein-protein interactions: DNA viruses versus RNA viruses. *FEBS Open Bio* 2017;7:96-107
7. Weiss SR, Martin SN. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 2005;69(4): 635-664
8. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronavirus. *Nature* 2019;17: 181-192
9. Wong ACP, Li X, Lau SKP, Woo PCY. Global Epidemiology of Bat Coronaviruses. *Viruses* 2019;11:174;doi:10.3390/v11020174.
10. Woo PCY, Lau SKP, Huang Y, Yuen KY. Coronavirus Diversity, Phylogeny and Interspecies Jumping. *Exp Biol Med* 2009; 234: 1117-1127.
11. Cavanagh D. The Coronavirus Surface Glycoprotein. In: *The Coronaviridae*, Siddell SG. Plenum Press, New York, 1995.
12. Andersen KG, Rambaut A, Lepkow WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV 2. *Nature* 2020;26:450-455.
13. Banerjee A, Kulcsar K, Misra V, Frieman M, Mossman K. Bats and Coronaviruses. *Viruses* 2019;11:41;doi:10.3390/v11010041
14. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science* 2005;310:676-79.
15. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research* 2020;24: 91-98
16. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends in Microbiology* 2015;23(8): 468-78.
17. Chan JFKW, To KKW, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends in Microbiology* 2013;21(10): 544-55
18. Zhao C, Fang X, Wang D, Tang F, Wang X. Involvement of type II pneumocytes in the pathogenesis of chronic obstrutive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2010; 104: 1391-1395
19. Zemans RL, Matthay MA. Bench-to-bedside review: The role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Critical Care* 2004;8:469-477.
20. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends in Pharmacological Sciences* 2004;25(6): 291-4
21. Bader M. ACE2, angiotensin-(1-7), and Mas: the other side of the coin. *Pflugers Arch-Our J Physiol* 2013;465:79-85
22. Li W, Moore MJ, Vasilleva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-54
23. Imai Y, Kubo K, Rao S, Huan Y, Guo F, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-16
24. To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2). *J Pathol* 2004;203:740-43
25. Fouchier RAM, Kuiken T, Schutten M, von Amerongen G, van Doornum GJJ, van Hoogen G et al. Koch's postulates for SARS virus. *Nature* 2003; 423: 240
26. Rivers TM. Viruses and Koch's postulates. *Journal of bacteriology* 1937;33: 1-12.
27. Morse SS, Mazet JAK, Woolhouse M, Parrish GR, Carroll D, Karesh WB et al. Prediction and prevention of the next pandemic zoonosis. *Lancet* 380: 1956-65
28. Fauci AS, Morens DM. The Perpetual Challenge of Infectious Diseases. *N Engl J Med* 2012;366(5): 454-61
29. Sands P, Shah CM, Dzau VJ. The Neglected Dimension of Global Security - A Framework for Countering Infectious-Disease Crises. *N Engl J Med* 374(130): 1281-87.

# CÂNCER E ANGIOGÊNESE: PAPEL DO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) E TERAPIAS ALVO.

## *CANCER AND ANGIOGENESIS: THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) AND TARGET THERAPY.*

Samya Hamad **MEHANNA**<sup>1</sup>, Laura Block **GURTAT**<sup>2</sup>,  
Luana Strapasson **SPRADA**<sup>2</sup>, Maria Paula Miranda **MATTEI**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1604

Mehanna SH, Gurtat LB, Sprada LS, Mattei MPM. Câncer e Angiogênese: Papel do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e Terapias Alvo. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):106-111.

**RESUMO** - Introdução: As demandas tumorais são supridas pela angiogênese (surgimento de vasos sanguíneos). Em hipóxia, são secretadas moléculas pró-angiogênicas, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), ativando vias de progressão, invasão e metástase tumoral; portanto, tais substâncias tornaram-se alvo nas terapias anti-tumorais. Objetivo: Analisar produções científicas sobre câncer e angiogênese, focando em VEGF, seu mecanismo de ação e vias terapêuticas. Método: Revisão integrativa de literatura utilizando base de dados PubMed e Scielo, com os descriptores angiogenesis, cancer, VEGF, anti-angiogenic e treatment. Resultados: O VEGF, especialmente VEGF-A, liga-se ao receptor tirosina-quinase VEGFR-2 para induzir a migração de células endoteliais e ativar vias intracelulares, promovendo a liberação de proteases destrutoras da matriz extracelular que permitem o brotamento de vasos sanguíneos. Drogas anti-angiogênicas inibem o mecanismo de VEGF/VEGFR-2. Conclusão: Inibidores de VEGF desaceleram o crescimento neoplásico e melhoraram a distribuição sistêmica de fármacos associados, sendo ampla a recomendação da administração conjunta de fármacos anti-angiogênicos e quimioterápicos tradicionais.

**DESCRITORES** - Angiogênese, Câncer, VEGF, Terapia antiangiogênica.

## INTRODUÇÃO<sup>1,2,3</sup>

O câncer é uma doença causada pela expressão descontrolada de genes que subvertem a capacidade de estabilidade genômica do organismo<sup>3</sup>. Para a sobrevivência e multiplicação dessas células mutadas é necessário aporte sanguíneo, que oferta oxigênio, nutrientes e remove os produtos do metabolismo celular. Como as células tumorais quase sempre estão em rápida e intensa proliferação, o aporte sanguíneo natural do tecido logo se torna insuficiente. Inicialmente, o tumor é pequeno (cerca de 2 mm), dormente e avascular, e para que se desenvolva com êxito é necessária a formação de novos vasos sanguíneos que, posteriormente forma uma microvasculatura tumoral complexa a partir da vasculatura pré-existente, um processo denominado angiogênese<sup>5</sup>. Esta ocorre em condições fisiológicas,

como a cicatrização de feridas<sup>6</sup>, e também em situações patológicas, como as neoplasias.

A angiogênese pode transcorrer de duas formas: brotamento ou intussuscepção. No primeiro caso, a matriz extracelular é degradada e os fatores endoteliais são atraídos por químiotaxia, assim como as células endoteliais circulantes. Essas células se organizam para formar o novo vaso. No de intussuscepção, um único vaso se divide em dois por meio de um septo de forma mais rápida<sup>10</sup>. Independente do mecanismo, alguns fenômenos são fundamentais para o evento da angiogênese: produção de proteases, migração de células endoteliais e sua proliferação, formação de vasos imaturos com subsequente anastomose, síntese de nova membrana basal, incorporação de pericitos e células da musculatura lisa<sup>6</sup>.

Há vários aspectos responsáveis pela promo-

Trabalho realizado nas Faculdades Pequeno Príncipe.

1 - Médica - UFPR - CRM/PR; Médica Patologista - HUEM - RQE/PR; Professora de Patologia das Faculdades Pequeno Príncipe (FPP); Mestranda em Ensino de Ciências da Saúde na FPP.

2 - Acadêmica de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe.

ção da angiogênese no câncer. O microambiente tumoral em hipóxia, como primeiro sinal de estímulo a este processo, exerce um papel relevante por intermédio de células tumorais com tensão de oxigênio abaixo de 5-10 mmHg. Estas, então, secretam moléculas pró-angiogênicas como fatores de crescimento, as citocinas, enzimas de degradação da matriz extracelular e lipídios bioativos, que se ligam a receptores localizados nas células endoteliais de vasos sanguíneos próximos e iniciam a cascata de formação de novos vasos<sup>10</sup>. Um fato a ser lembrado é que, além de receber nutrientes e oxigênio, o tumor ganha acesso à circulação sanguínea, passo inicial para o processo de metástase.

Os primeiros vasos formados são irregulares, tortuosos e fenestrados, não sendo ideais para as necessidades do tumor. Na tentativa de suprir a maior demanda de oxigênio diversos elementos são sintetizados, dentre eles podem ser citados: fator de crescimento epidermal (EGF), estrogênio, fator de crescimento fibroblástico (FGF), interleucina 8 (IL-8), prostaglandinas E1 e E2, fator de necrose tumoral (TNF-α) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Destes, a ação dos fatores de crescimento fibroblástico e endotelial vascular são as mais importantes. A existência de múltiplos fatores pró-angiogênicos ajuda a explicar a atual efetividade subótima do tratamento farmacológico para inibidores endógenos de um único agente angiogênico<sup>10</sup>.

Os VEGFs são moléculas que constituem uma família de glicoproteínas solúveis que se ligam a receptores VEGFR, regulando a vasculogênese e a angiogênese fisiológicas, além de estimular a proliferação celular, homeostase metabólica e tubulogênese. Dentre os cinco subtipos de VEGF, o VEGF-A é atualmente considerado o elemento central para a angiogênese tumoral por ligar-se ao receptor VEGFR-2 de forma a ativar múltiplas vias intracelulares capazes de promover a progressão, invasão e metástase tumoral<sup>10</sup>. Sendo o VEGF um dos pilares do desenvolvimento neoplásico, torna-se importante o estudo de VEGFR como alvo de terapias para o câncer.

Este estudo tem como objetivo revisar as produções científicas nacionais e internacionais acerca do tema câncer e angiogênese, focando no funcionamento do VEGF, seu mecanismo de ação e as possibilidades terapêuticas.

## METODOLOGIA

Trata-se de revisão integrativa de literatura conforme as seguintes etapas: 1) elaboração da questão de pesquisa; 2) busca na literatura; 3) avaliação dos dados – foco na qualidade; 4) análise dos dados – divisão, exposição e comparação; 5) apresentação dos resultados<sup>13</sup>.

A pesquisa construída resultou na seguinte questão norteadora: “qual o papel do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) na angiogênese do câncer e suas possibilidades terapêuticas?”. As bases de dados utilizadas para a consulta foram: *PubMed* e *Scielo*, com busca realizada no período de 01 a 30 de abril 2020. Os descritores utilizados foram: *angiogenesis* (angiogênese), *cancer* (câncer), *VEGF*, *anti-angiogenic* (antianangiogênese), *treatment* (tratamento). Para o cruzamento dos descritores foi utilizado o operador booleano “*AND*”, em diferentes combinações demonstradas na Tabela 1. Em todos os cruzamentos foi selecionado o campo de busca “*title*”, ou seja, descritores presentes no título do artigo.

TABELA 1: COMBINAÇÕES DE DESCRIPTORES UTILIZADOS NA PESQUISA

Combinações de descritores	Nº de artigos encontrados
<i>angiogenesis AND cancer AND VEGF</i>	150
<i>angiogenesis AND cancer AND treatment</i>	55
<i>cancer AND VEGF AND treatment</i>	57
<i>VEGF AND anti-angiogenic AND cancer</i>	14

Os critérios de inclusão dos estudos analisados foram: responder a questão pesquisada, serem artigos de revisão e terem sido publicados nos últimos dez anos (2010-2020), para garantir informações mais atualizadas sobre o assunto. Foram excluídos artigos com temática específica sobre um tipo de câncer ou terapia, aqueles que fossem experimentais, os que tratassesem de espécies não humanas, e por fim os redundantes entre as combinações.

A busca dos artigos foi realizada de forma independente pelos assistentes e pela pesquisadora principal. Primeiro foi feita a leitura dos títulos e resumos, com a seleção dos artigos conforme os critérios de elegibilidade anteriormente descritos. Em seguida, os trabalhos foram lidos na íntegra, e então, selecionados para compor a amostra final. Em relação ao nível de evidência, os estudos foram avaliados seguindo a Oxford Centre for Evidence Based Medicine<sup>11</sup>, constando artigos de revisão sistemática (nível 1) e revisões livres de literatura (nível 5).

## RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 276 publicações que, depois de selecionadas pelos critérios de elegibilidade, resultaram em uma amostra final de 13 artigos. Para facilitar a compreensão dos artigos selecionados, foi construída uma tabela sinóptica dos que foram incluídos na amostra final (Tabela 2).

TABELA 2: SUMARIZAÇÃO DOS ARTIGOS QUE CONSTITUEM A AMOSTRA FINAL DA REVISÃO INTEGRATIVA

Autor/Ano/País	Revista	Título
1 Rajabi e Mousa, 2017, USA	Biomedicines	The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment
2 Teleanu et al, 2019, Romênia	Journal of Clinical Medicine	Tumor Angiogenesis and Anti-Angiogenic Strategies for Cancer Treatment
3 Oklu et al, 2010, USA	Journal of Vascular and Interventional Radiology	Angiogenesis and Current Antiangiogenic Strategies for the Treatment of Cancer
4 Saman et al, 2020, UK	Cancers	Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches
5 Huang et al, 2015, China	International journal of clinical and experimental medicine	Anti-angiogenesis or pro-angiogenesis for cancer treatment: focus on drug distribution
6 Kenawi e El-Remessy, 2013, USA	British Journal of Pharmacology	Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales
7 Soman e Bhanushali, 2013, India	Indian journal of pharmaceutical sciences	Targeting Angiogenesis for Treatment of Human Cancer
8 Sia et al, 2014, Espanha	Current Pharmaceutical Design	VEGF Signaling in Cancer Treatment
9 Itatani et al, 2018, Japão	International Journal of Molecular Sciences	Resistance to Anti-Angiogenic Therapy in Cancer—Alterations to Anti-VEGF Pathway
10 Biselli-Chicote et al, 2011, Brasil	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	VEGF gene alternative splicing: pro- and anti-angiogenic isoforms in cancer
11 Bertolini et al, 2011, Itália	Drug Discovery Today	Anti-VEGF and beyond: shaping a new generation of anti-angiogenic therapies for cancer
12 Caporarello et al, 2017, Itália	Molecular Medicine Reports	Classical VEGF, Notch and Ang signalling in cancer angiogenesis, alternative approaches and future directions
13 Prager et al, 2012, Áustria	Translational lung cancer research	Angiogenesis in cancer: anti-VEGF escape mechanisms

## DISCUSSÃO

### VEGF e angiogênese tumoral

Essencialmente, a angiogênese tumoral é um desequilíbrio entre moduladores pró e anti-angiogênicos no microambiente tumoral em favor dos fatores estimulantes, característica denominada “angiogenesis switch”<sup>8</sup>. Contudo, os vasos sanguíneos tumorais são tortuosos, com diâmetros irregulares devido à compressão,

altamente desorganizados e imaturos, conectando-se uns aos outros de maneira aleatória, fazendo com que muitas vezes terminem seus trajetos em extremidades fechadas<sup>4</sup>. Além disso, são altamente permeáveis, resultando em um fluxo sanguíneo intermitentemente alterado, facilitando a difusão de células cancerosas para o espaço intersticial<sup>10</sup>.

Durante a angiogênese as células da parede endotelial se proliferam e adquirem características especializadas como a contratilidade<sup>10</sup>. Seu fenótipo é definido por mecanismos pró-angiogênicos que podem ser ambientais (hipóxia e aumento dos níveis de NO), mecânicos (estresse hemodinâmico) ou químicos (VEGF, FGF, PDGF, Ang, HGF, HIF, IGF, TGFβ, MMP e TNF)<sup>10</sup>.

Em um processo patológico, tal qual nas células cancerígenas, a angiogênese ocorre em especial no estado de hipóxia, circunstância que aumenta a ação das células endoteliais no que diz respeito à secreção dos estímulos químicos pró-angiogênicos: EGF, FGF, IL-8, TNF-alfa e VEGF. Portanto, considera-se a hipóxia como o estímulo de maior importância para a expressão de VEGF, se consideradas as demais formas de estresse celular - baixo nível de glicose, baixo pH, acúmulo de produtos tóxicos do metabolismo<sup>10</sup>. Nesse estado de estresse, as células - tanto normais como tumorais - induzem uma resposta fenotípica que é indiretamente controlada por isoformas de enzimas prolil-hidroxilase (PHD), as quais regulam o fator induzível por hipóxia 1 (HIF1). Esse fator nada mais é que um dímero constituído por HIF1α e HIF1β<sup>7</sup>.

Em condições normais, o domínio prolil da subunidade HIF1α é hidroxilado pelas PHDs em uma reação dependente de O<sub>2</sub>. Essa reação permite que HIF1α seja marcado para ubiquitinação pela proteína supressora tumoral Von Hippel-Lindau (VHL). Ou seja, em normoxia, à medida que PDH aumenta, a concentração de HIF1α diminui. Todavia, na hipóxia tumoral essa reação não ocorre, permitindo que as concentrações de HIF1 não sejam degradadas<sup>7</sup>. No núcleo, o HIF1α realizará o papel de fator de transcrição, pois irá ligar-se a regiões promotoras específicas do gene que codifica VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3, estimulando a produção de suas proteínas<sup>2</sup>.

O VEGF é comprovado cientificamente como integrante principal no processo de angiogênese tumoral. Sabe-se que existem diversas isoformas dessa molécula, sendo mais relevante a proteína VEGF-A, essencial para a promoção da multiplicação e migração celular, além de participar do controle da permeabilidade dos vasos e inibir a proliferação do endotélio onde ocorre a ativação da via Notch<sup>7</sup>.

A ligação de VEGF-A com seu receptor VEGFR2, presente nas células endoteliais dos vasos, faz com que a célula estimulada se transforme em uma “tip-cell” (célula ponta), que será responsável pela secreção de enzimas proteolíticas que lisam tecidos adjacentes, permitindo assim o processo de brotamento de novos vasos em direção às células em hipóxia<sup>10</sup>.

## Mecanismo de funcionamento dos receptores VEGF

Para que o VEGF cumpra seus efeitos intracelulares ele depende dos receptores tirosina cinases (TK) para essa molécula, denominados receptores de fatores de crescimento endotelial vascular (VEGFRs). Também encontrados em várias isoformas, os VEGFRs têm como representante na interação com VEGF-A o VEGFR-2, receptor encontrado em células do endotélio vascular, progenitoras do endotélio e nos megacariócitos<sup>10</sup>.

Uma vez que ocorra a ligação de VEGF em seu receptor, estímulos são gerados para a formação de uma vasculatura tumoral. Esses estímulos desencadeiam a ativação de inúmeras vias de sinalização intracelular, incluindo com destaque a Ras/mTOR/AKT<sup>10</sup>. Sabe-se que a ligação de VEGF-A em VEGFR2 - e também das outras isoformas de VEGF e VEGFR - induz uma mudança conformacional no receptor, resultando em rotação do domínio intracelular para que ocorra a dimerização e o reposicionamento do domínio de quinase deste dímero formado, resultando na autofosforilação responsável pela ativação das diversas vias intracelulares<sup>9</sup>. Os VEGFRs são capazes de formar tanto heterodímeros como homodímeros para promover a autofosforilação. Na forma fosforilada os receptores podem recrutar proteínas que induzem a sinalização - principalmente pelas vias PI3K e MAPK<sup>2</sup>.

No aspecto molecular, a angiogênese também é controlada por pequenos RNAs não-codantes (miRNAs) capazes de regular a expressão gênica de pró e anti-angiogênicos. Um dos angiomiRNAs mais estudado é o mi-R200b, que proporciona efeitos inibitórios. Sempre que há necessidade de um novo vaso sanguíneo, o miRNA é temporariamente suprimido, e quando a demanda fisiológica é esgotada a expressão do RNA retorna ao normal. Nos tumores, observa-se uma desregulação na expressão desse miRNA que contribui para a oncogênese e as metástases em alguns cânceres, como o câncer de mama<sup>8</sup>.

Um dos resultados da ação de VEGF-A sobre as células do microambiente tumoral é denominado “Transição Epitelial Mesenquimal” (TEM), processo que leva à perda de polaridade celular e causa mudanças na estrutura do citoesqueleto, promovendo mobilidade celular e perda de adesão - uma vez que ocorre privação de caderina-E e ZO-1. Além desses aspectos, também é responsável por estimular a produção de enzimas proteolíticas, incluindo metaloproteases de matriz extracelular e proteases de serina, fatores fundamentais para a mobilidade celular em meio à matriz extracelular do microambiente tumoral<sup>8</sup>.

### Drogas anti-VEGF e terapia alvo no câncer

Com o avanço das pesquisas e as descobertas a respeito dos elementos centrais no processo de angiogênese tumoral, iniciou-se o desenvolvimento de terapias antiangiogênicas. A expressão aumentada de VEGF em tumores humanos está associada à progres-

são, invasão e metástase tumoral, bem como controle da densidade da microvasculatura, redução na taxa de sobrevida e pior prognóstico. Por este motivo, a inibição de VEGF tem sido largamente estudada como terapia para cânceres<sup>9</sup>. Embora a teoria indique resultados ótimos, na prática essas novas terapias têm se mostrado insuficientes se não combinadas com quimioterapia convencional.

As principais estratégias para o desenvolvimento da terapia antiangiogênica consistem em inibir os fatores endógenos que promovem angiogênese, identificar e aplicar inibidores naturais da formação de vasos sanguíneos tumorais, inibir moléculas que circundam a vasculatura tumoral e são responsáveis pela invasão, bem como incapacitar a proliferação das células endoteliais. Assim, as terapias antiangiogênicas podem ser divididas em dois grupos principais de inibidores: aqueles destinados às células do endotélio dos vasos de crescimento, e os inibidores indiretos, os quais são direcionados às células estromais e demais células relacionadas aos tumores<sup>6</sup>. Uma grande vantagem deste tratamento diz respeito à alta seletividade das células de vasos sanguíneos recém-formados para os agentes antiangiogênicos, o que permite redução dos efeitos adversos na terapia anticâncer<sup>12</sup>. Existem dois grandes grupos de fármacos inibidores da via VEGF: os anticorpos monoclonais e os inibidores de tirosina-quinase<sup>12</sup>. Os detalhes e indicações dos inibidores de VEGF estão listados na Tabela 3<sup>1</sup>.

Bevacizumab (Avastin®) é uma das drogas mais relevantes nas terapias antiangiogênicas. É um anticorpo monoclonal que se liga à proteína VEGF-A proveniente do tumor para inibir a ativação dos receptores TK VEGFR1 e VEGFR2 e tem meia-vida longa (21 dias), demonstrando efeitos clínicos significativos mediante associação com quimioterápicos convencionais. A administração do fármaco causa aumento dos níveis séricos de VEGF, estando esse em sua maioria ligado ao anticorpo monoclonal e, portanto, inativo. Atualmente a droga é considerada primeira linha de tratamento de câncer colorretal metastático em combinação com quimioterápicos<sup>7</sup>, entre outras indicações listadas na Tabela 3. Adicionalmente, efeitos adversos são conhecidos, tais como o risco de maiores complicações pós-cirúrgicas<sup>6</sup>, casos de hipertensão, proteinúria, perfuração e hemorragia gastrointestinal<sup>10</sup>. Outro anticorpo monoclonal aprovado e que tem como alvo a via VEGF/VEGFR2 é o Ramucirumab<sup>1</sup>.

As pequenas moléculas inibidoras de tirosina-quinases (TIK) constituem outra importante classe de drogas anti-angiogênicas. Nela encontramos fármacos sintéticos que se ligam a enzimas tirosina-quinase relacionadas aos receptores de fatores de crescimento, tais como VEGF, EGF e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)<sup>12</sup>. Dependendo do alvo de ação, essa classe é subdividida em: inibidores do receptor tirosina-quinase seletivos ou específicos, como TIK de VEGFR, e inibidores de múltiplas tirosina-quinases

(Multi-TIK)<sup>12</sup>.

Em relação aos inibidores múltiplos, o Sunitinib é um fármaco especialmente relevante, que tem como alvo as moléculas VEGFR, PDGFR, receptor de células-tronco, receptor do fator 1 estimulante de colonização, receptor tirosina-quinase fms-like e receptor do fator de neutrófilos. A inibição simultânea desses receptores demonstra eficácia em reduzir a vascularização tumoral, resultando em apoptose das células cancerígenas. Entre seus efeitos colaterais citamos a toxicidade pulmonar, dispneia e tosse<sup>10</sup>.

TABELA 3: TERAPIAS DIRECIONADAS AO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) APROVADAS PELA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Droga	Mecanismo	Principais indicações oncológicas
Bevacizumab (Avastin®)	Anticorpo monoclonal anti-VEGF (VEGF-A)	Câncer colorretal metastático, câncer de pulmão não pequenas células, glioblastoma recorrente, câncer epitelial ovariano, tubário ou primário peritoneal, carcinoma de células renais metastático, câncer de mama metastático (HER2-)
Ramucirumab (Cyramza®)	Anticorpo monoclonal anti-VEGFR2	Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica, câncer colorretal metastático, câncer de pulmão não pequenas células metastático
Aflibercept (Zaltrap®)	Proteína VEGF de fusão recombinante (VEGF-A, VEGF-B)	Câncer colorretal metastático
Axitinib (Inlyta®)	Multi-TIK	Carcinoma de células renais avançado
Cabozantinib (Cometriq®)	Multi-TIK	Câncer medular de tireoide metastático
Levantinib (Lenvima®)	Multi-TIK	Câncer de tireoide recorrente ou metastático, carcinoma de células renais avançado, carcinoma hepatocelular, carcinoma endometrial avançado
Pazopanib (Votrient®)	Multi-TIK	Carcinoma de células renais avançado, sarcoma de tecidos moles avançado
Regorafenib (Stivarga®)	Multi-TIK	Tumor estromal gastrointestinal (GIST), câncer colorretal metastático, carcinoma hepatocelular
Sorafenib (Nexavar®)	Multi-TIK	Carcinoma de células renais avançado, carcinoma hepatocelular irrecorável, câncer de tireoide recorrente ou metastático
Sunitinib (Sutent®)	Multi-TIK	Carcinoma de células renais avançado, tumor neuroendócrino pancreático irrecorável/metastático, GIST
Vandetanib (Caprelsa®)	Multi-TIK	Câncer medular de tireoide irrecorável/metastático

Há ainda terapias anti-angiogênicas cujo alvo é a inibição da proteína quinase de ação enzimática mTOR, que regula processos de crescimento e proliferação ce-

lular, através da síntese de proteínas como ciclina D e o HIF-1 $\alpha$ , se mostrando crucial nas vias de sinalização frequentemente desreguladas nos tumores humanos, incluindo as estimuladas pela ligação do VEGF ao seu receptor. A enzima mTOR atua através do controle do metabolismo celular, da síntese de macromoléculas e do mecanismo de autofagia<sup>7</sup>. Assim, a inibição dessa molécula indica efetividade na terapia anticâncer. Desde 2007, o fármaco Temsirolimus é recomendado para o tratamento de carcinoma de células renais avançado, e em combinação com o agente quimioterápico Vorinostat, demonstra redução na sobrevida tumoral e angiogênese, consequentemente aumentando o índice de apoptose<sup>6</sup>. Outro medicamento com este mecanismo de ação é o Everolimus (2009), aprovado para câncer de mama avançado hormônios positivos e HER2-, tumores neuroendócrinos progressivos de origem pancreática, carcinoma de células renais avançados após falha do tratamento com Sunitinib ou Sorafenib, casos de angiomiolipoma renal, astrocitoma subependimário de células gigantes e esclerose tuberosa<sup>1</sup>. Além da terapia isolada com os inibidores de mTOR, existem evidências de que a associação com inibidores de VEGF apresentam sinergia, podendo ser usadas para o tratamento de carcinoma hepatocelular, câncer renal, de ovário e pancreático<sup>1</sup>.

Embora essas terapias pareçam muito promissoras, evidências têm surgido no sentido de resistência tumoral aos inibidores. Dentre elas encontramos: evasão da inibição e falta de resposta intrínseca. A primeira está ligada ao fato de que o inibidor bloqueará uma das etapas da via de regulação angiogênica, não necessariamente interrompendo a resposta sistêmica geral do processo. Ou seja, as demais etapas passam por um reequilíbrio na regulagem de forma a suprir a etapa inibida pela terapia. A segunda forma de resistência, por sua vez, se vale do princípio de que alguns pacientes não respondem a determinados inibidores angiogênicos, entre eles o Bevacizumab, Sunitinib e o Sorafenib. Supõem-se que isso ocorra porque os pacientes já possuem uma evolução do processo de evasão – a primeira forma de resistência citada<sup>7</sup>.

## CONSIDERAÇÕES

A angiogênese é uma importante fase da evolução neoplásica, permitindo e facilitando o crescimento tumoral<sup>10</sup>. Estando em hipóxia, as células tumorais expressam um fenótipo controlado pelas enzimas PHD, as quais regulam o HIF para que se inicie a transcrição genética de fatores pró-angiogênicos. O VEGF, em especial o VEGF-A, é elemento fundamental na promoção da angiogênese tumoral. Ao se ligar no receptor VEGFR-2, induz a migração das células endoteliais e ativa uma série de vias intracelulares envolvidas na proliferação, sobrevivência, rearranjo do citoesqueleto e permeabilidade vascular. Em resumo, as células estimuladas passam a secretar enzimas proteolíticas para a lise

da matriz extracelular, permitindo o brotamento de novos vasos sanguíneos<sup>7</sup>. Além disso, ocorre a transição epitelial mesenquimal (TEM), para que seja possível a mobilidade celular<sup>8</sup>.

Uma vez que VEGF-A é superexpresso em tumores, intimamente relacionado a amplificação e progressão das neoplasias, ele passa a ser alvo das terapias antiangiogênicas. As drogas desta classe apresentam como objetivo a inibição de VEGF-A ou, sumariamente, de seu receptor VEGFR-2. Com isso, buscam impedir a nutrição das células tumorais e erradicar os vasos sanguíneos, além de evitar neoangiogênese<sup>7</sup>. No âmbito de terapias com bons resultados neste contexto, vários fármacos têm sido notórios como Bevacizumab e Sunitinib. Atuando em diferentes etapas do processo angiogênico, além de inibir a formação de novos vasos sanguíneos, esses medicamentos podem ser associados

às terapias convencionais para que os quimioterápicos sejam difundidos de forma mais homogênea nos tumores, o que indica sinergismo farmacológico<sup>8</sup>. Então, mesmo diante dos casos de refratariedade intrínseca comentados, haveria indicação do uso farmacológico destes agentes, pois é possível que os inibidores do VEGF causem uma reestruturação tumoral transitória em sua vasculatura, o que altera a permeabilidade vascular e melhora a distribuição sistêmica dos quimioterápicos<sup>8</sup>.

Portanto, a combinação de drogas – antiangiogênicas e quimioterapia tradicional – é uma ótima estratégia de terapia antitumoral, sendo amplamente recomendada na literatura. Diante dos conhecimentos adquiridos até o momento, fica evidente que as terapias antiangiogênicas são altamente oportunas e novas descobertas científicas relacionadas têm muito a contribuir para o combate ao câncer.

Mehanna SH, Gurtat LB, Sprada LS, Mattei MPM. Cancer and Angiogenesis: The Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Target Therapy. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):106-111.

**ABSTRACT** - Introduction: Tumor demands are supplied by angiogenesis (arise of blood vessels). In hypoxia, pro-angiogenic molecules are secreted, as vascular endothelial growth factor (VEGF), which activate pathways of tumor progression, invasion and metastasis. Therefore, such substances have become a target in anti-tumor therapies. Objective: Analyse scientific productions on cancer and angiogenesis, focusing on VEGF, its mechanism and therapeutics pathways. Method: Integrative literature review using the online databases PubMed and Scielo and the terms angiogenesis, cancer, VEGF, anti-angiogenic and treatment. Results: VEGF, especially VEGF-2, binds at VEGFR-2 tyrosine kinase receptor to induce endothelial cells migration and activate intracellular pathways to promote the release of destructive proteases from the extracellular matrix, which allow blood vessels to sprout. Anti-angiogenic drugs inhibit the mechanism of VEGF/ VEGFR-2. Conclusion: VEGF inhibitors slow neoplastic growth and improve systemic distribution of associated drugs, which are widely recommended in joint administration of traditional anti-angiogenic and chemotherapeutic drugs.

**KEYWORDS** - Angiogenesis, Cancer; VEGF, Antiangiogenic, Treatment.

## REFERÊNCIAS

1. BERTOLINI F, MARIGHETTI P, MARTIN-PADURA I, MANCUSO P, HU-Lowe DD, SHAKED Y, et al. Anti-VEGF and beyond: shaping a new generation of anti-angiogenic therapies for cancer. *Drug discov. today.* 2011; 16(23-24):1052-60.
2. BISELLI-CHICOTE PM, OLIVEIRA ARCP, PAVARINO EC, GOLONI-BERTOLLO EM. VEGF gene alternative splicing: pro-and anti-angiogenic isoforms in cancer. *J. cancer res. clin. oncol.* 2012; 138(3):263-70.
3. HOFF PMG. Tratado de Oncologia. 1<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu; 2013.
4. HUANG D, LAN H, LIU F, WANG S, CHEN X, JIN K, et al. Anti-angiogenesis or pro-angiogenesis for cancer treatment: focus on drug distribution. *Int.j. clin. exp. med.* 2015; 8(6):8369-76.
5. OKLU R, WALKER TG, WICKY S, HESKETH R. Angiogenesis and current antiangiogenic strategies for the treatment of cancer. *J. vasc. interv. radiol.* 2010; 21(12):1791-1805.
6. RAJABI M, MOUSA SA. The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment. *Biomedicines.* 2017; 5(2):34.
7. SAI D, ALSINET C, NEWELL P, VILLANUEVA A. VEGF signaling in cancer treatment. *Curr. pharm. des.* 2014; 20(17):2834-42.
8. SAMAN H, RAZA SS, UDDIN S, RASUL K. Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches. *Cancers.* 2020; 12(5):1172.
9. SOMANI RR, BHANUSHALI UV. Targeting angiogenesis for treatment of human cancer. *Indian J Pharm Sci.* 2013; 75(1):3.
10. TELEANU RI, CHIRCOV C, GRUMEZESCU AM, TELEANU DM. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic strategies for cancer treatment. *J. Clin. Med.* 2020; 9(1):84.
11. University of Oxford [Internet]. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine. 2020. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocbm-levels-of-evidence>.
12. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Development & Approval Process. Drug Approvals and Databases. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>.
13. WHITMORE R, KNAFL K. The integrative review: update methodology. *J. clin. nurs.* 2005; 52(5):546-53.

# IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS.

## IMMUNOTHERAPY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER.

Carolina Dusi **MENDES**<sup>1</sup>, Giovana Luiza **CORRÊA**<sup>1</sup>,  
Samya Hamad **MEHANNA**<sup>2</sup>, Larissa Uhlmann **WENDLING**<sup>2</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1605

Mendes CD, Corrêa GL, Mehanna SH, Wendling LU. Imunoterapia no Câncer de Pulmão Não Pequenas Células. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):112-118.

**RESUMO** - OBJETIVOS: Identificar e analisar as imunoterapias mais atuais e seus mecanismos de ação no câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). MÉTODOS: Revisão integrativa de literatura, norteada pela questão: “quais imunoterapias estão disponíveis atualmente e quais são seus objetivos no tratamento do CPNPC?”. A base de dados utilizada foi PubMed. Os descritores utilizados foram “cancer lung”, “non small cell”, “immunotherapy” e seus respectivos em português, empregando o booleano “and”. Elegendo apenas revisões sistemáticas e meta-análises 78 artigos foram encontrados. Ao final, 18 publicações foram selecionadas seguindo os critérios de elegibilidade. RESULTADOS: Na imunoterapia, dois inibidores de checkpoints apresentam resultados promissores: proteína de morte celular programada 1 (PD-1) e o ligante de morte celular programada 1 (PD-L1). Enquanto os imunomoduladores nivolumabe e pembrolizumabe bloqueiam PD-1 e aumentam o combate às células cancerígenas, atezolizumabe e durvalumabe amplificam a resposta imunológica ao bloquear PD-L1. CONCLUSÃO: Atualmente os inibidores de checkpoints imunológicos são uma realidade no tratamento oncológico, com relevância ímpar no CPNPC.

**DESCRITORES** - Câncer de pulmão, Não pequenas células, Imunoterapia.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é a segunda neoplasia maligna mais prevalente e a principal causa de morte relacionada ao câncer em homens e a segunda em mulheres no mundo<sup>5,9</sup>. Sua incidência e mortalidade estão diretamente relacionadas à renda per capita do país, e seu principal fator de risco é o uso de cigarro<sup>20</sup>.

Os carcinomas de pulmão, excluindo os tumores mistos, são classificados como não-pequenas células (CPNPC/ NSCLC- *non-small cell lung cancer*) e de pequenas células (CPPC/ SCLC- *small-cell lung cancer*)<sup>15</sup>. Entre os CPNPC encontramos os tipos histológicos adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células<sup>20</sup>. O CPNPC corresponde à 85% dos casos de câncer de pulmão no mundo<sup>6</sup>, sendo o subtipo adenocarcinoma o mais incidente que representa aproximadamente 40% dos casos<sup>20</sup>.

A cirurgia de ressecção da lesão, radioterapias,

quimioterapias adjuvantes ou neoadjuvantes, terapias-alvo e, mais recentemente, a imunoterapia, são alguns dos tratamentos disponíveis atualmente, e suas prescrições dependem do subtipo histológico, estadiamento e outros fatores associados<sup>11</sup>.

Com intuito de estimular o sistema imunológico, a imunoterapia pode ser empregada no tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio avançado. Entre as imunoterapias existentes, destacam-se as vacinas terapêuticas ou vacinas alogênicas, os inibidores de checkpoints imunes, citocinas e modificadores da resposta biológica e terapia celular<sup>3</sup>. Nesse contexto, o mecanismo de ação da imunoterapia no tratamento do CPNPC é cada vez mais investigado pelos pesquisadores, demonstrando seu grande potencial de uso clínico<sup>25</sup>.

Este estudo tem como objetivo identificar e analisar as produções científicas acerca do tema câncer de pulmão não pequenas células e imunoterapia, focando nas possibilidades terapêuticas mais

Trabalho realizado na Faculdade Pequeno Príncipe, em Curitiba-PR.

1 - Acadêmica de Medicina das Faculdades Pequeno Príncipe.

2 - Docente da disciplina de patologia nas Faculdades Pequeno Príncipe.

atuais e em seus mecanismos de ação, ressaltando as principais informações disponíveis na literatura brasileira e internacional.

## MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa de literatura realizada conforme as seguintes etapas: 1) elaboração da questão de pesquisa; 2) busca na literatura; 3) avaliação dos dados – foco na qualidade; 4) análise dos dados – divisão, exposição e comparação; 5) apresentação dos resultados<sup>19</sup>. A busca na literatura ocorreu no período de 01 a 10 de julho 2020.

A pesquisa realizada resultou da seguinte questão norteadora: “quais imunoterapias estão disponíveis atualmente e seus objetivos no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células?”. A base de dados utilizada para consulta foi *PubMed*. Os descritores utilizados foram: *cancer lung* (câncer de pulmão), *non small cell* (não pequenas células), *immunotherapy* (imunoterapia), consultados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH). Para o cruzamento dos descritores foi utilizado o operador booleano “*AND*” e selecionado todos os campos de busca (*all fields*).

O *Oxford Center for Evidence-based Medicine*<sup>12</sup> define que as revisões sistemáticas de literatura e estudos de meta-análise compõem o maior nível de evidência científica. Dessa forma, foram selecionados para compor a amostra final apenas os artigos que são classificados como nível 1. Para isso, dentro do buscador foi selecionado em tipo de artigo (*article type*) os campos de “revisão sistemática” (*systematic review*) e “meta-análises” (*meta-analysis*).

Os critérios de inclusão dos estudos foram: responder à questão de pesquisa e ter sido publicado nos últimos dez anos (2010 - 2020), para conhecimento mais atualizado sobre o assunto. Foram excluídos artigos que não tivessem como tema central a imunoterapia e/ou com temática específica sobre um subtipo de câncer de pulmão não pequenas células.

A busca dos artigos foi realizada de forma independente pelos assistentes e pesquisadores. Inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, com a seleção criteriosa dos artigos conforme os critérios de elegibilidade anteriormente descritos. Em seguida, os trabalhos foram lidos na íntegra, e então, selecionados para compor a amostra final.

## RESULTADOS

A busca na base de dados resultou inicialmente em 3274 publicações, e posteriormente, com a seleção dos tipos de artigos (revisão sistemática e meta-análises), 78 artigos foram encontrados. A partir disso, os trabalhos foram selecionados pelos critérios de elegibilidade, totalizando 18 publicações (Figura 1). Para facilitar a compreensão e esquematização dos textos selecionados, foi construída uma tabela sinóptica dos que foram incluídos na amostra final (Tabela 1).

FIGURA 1: FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DE ARTIGOS

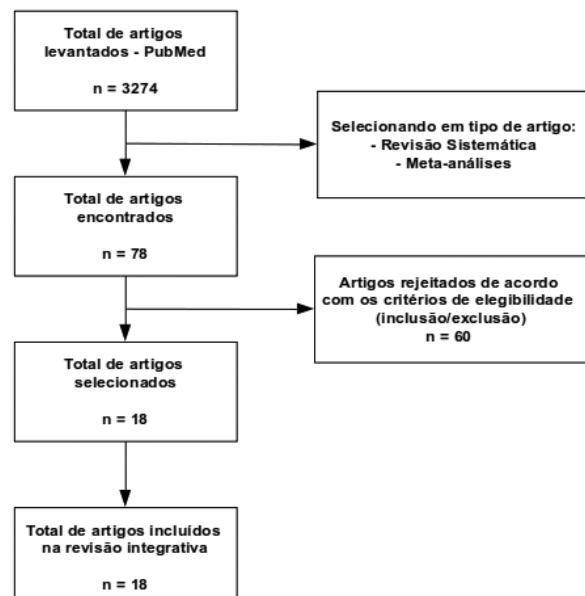


TABELA 1: SUMARIZAÇÃO DOS ARTIGOS QUE CONSTITUEM A AMOSTRA FINAL DA REVISÃO INTEGRATIVA

Autor/Ano/País	Revista	Título	Metodologia
1 Peng TR, Tsai FP, Wu TW, 2017, Taiwan	Int Immuno-pharmacol.	Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise
2 Zeng Y, Ruan W, He J, et al., 2016, China	PLoS One	Adoptive Immunotherapy in Postoperative Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
3 Xiao Z, Wang CQ, Feng JH, et al., 2019, China	Cytotherapy	Effectiveness and safety of chemotherapy with cytokine-induced killer cells in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise
4 Dammeijer F, Lievense LA, Veerma GD, et al., Holanda, 2016	J Clin Oncol.	Efficacy of Tumor Vaccines and Cellular Immunotherapies in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
5 Zhao B, Zhang W, Yu D, Xu J, Wei Y, 2018, China	Cancer Med	The benefit and risk of nivolumab in non-small-cell lung cancer: a single-arm meta-analysis of noncomparative clinical studies and randomized controlled trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise
6 Wang S, Wang Z., 2015, China	Int Immuno-pharmacol.	Efficacy and safety of dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells immunotherapy for non-small-cell lung cancer. I	Revisão Sistemática e Meta-análise

7	Mi D, Ren W, Yang K., 2016, China	Indian J Med Res.	Adoptive immunotherapy with interleukin-2 & induced killer cells in non-small cell lung cancer: A systematic review & meta-analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
8	Xiao Z, Wang CQ, Zhou MH, et al., 2018, China	Int Immunopharmacol.	Clinical efficacy and safety of CIK plus radiotherapy for lung cancer: A meta-analysis of 16 randomized controlled trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise
9	Brody R, Zhang Y, Ballas M, et al., 2017, EUA	Lung Cancer	PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review.	Revisão Sistemática
10	Almutairi AR, Alkhathib N, Martin J, et al., 2019, EUA	Crit Rev Oncol Hematol.	Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
11	Shimanovsky A, Dasanu CA., 2014, EUA	Expert Opin Biol Ther.	Updates on immunotherapy in non-small cell lung cancer.	Revisão Sistemática
12	Wang M, Cao JX, Pan JH, et al., 2014, China	PLoS One	Adoptive immunotherapy of cytokine-induced killer cell therapy in the treatment of non-small cell lung cancer.	Revisão Sistemática e Meta-análise
13	Wang J, Zou ZH, Xia HL, He JX, Zhong NS, Tao AL., 2012, China	PLoS One	Strengths and weaknesses of immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise
14	Aguiar PN Jr, Santoro IL, Tadokoro H, et al., 2016, Brasil	Immunotherapy	A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker.	Revisão Sistemática e Meta-análise
15	Ding M, Yang J., 2014, China	Med Oncol.	Therapeutic vaccination for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
16	Zhou L, Wang XL, Deng QL, Du YQ, Zhao NQ., 2016, China	Sci Rep	The efficacy and safety of immunotherapy in patients with advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis.	Revisão Sistemática e Meta-análise
17	Schulz C, Gandara D, Berardo CG, et al., 2019, Alemanha	Clin Lung Cancer	Comparative Efficacy of Second- and Subsequent-line Treatments for Metastatic NSCLC: A Fractional Polynomials Network Meta-analysis of Cancer Immunotherapies.	Revisão Sistemática e Meta-análise
18	Berghmans T, Durieux V, Hendriks LEI, Dingemans AM., 2020, Bélgica	Front. Med.	Immunotherapy: From Advanced NSCLC to Early Stages, an Evolving Concept.	Revisão Sistemática

## DISCUSSÃO

Embora em alta em tempos mais recentes, a história da imunoterapia vem sendo escrita desde o final do século XIX, quando ocorreu o primeiro tratamento imunoterápico - toxina de Cooley<sup>25</sup>. Nos últimos anos, a imunoterapia tem sido estudada como um tratamento promissor para o câncer de pulmão não pequenas células<sup>3</sup>.

Em suma, a imunoterapia tem como objetivo estimular o sistema imunológico do paciente, de forma passiva ou ativa, a fim de que ele próprio tenha uma ação antitumoral<sup>6, 21</sup>. Esta apresenta vantagens quando comparada a outros tratamentos, uma vez que é capaz de diferenciar células normais e células cancerígenas com grande especificidade e pouca toxicidade<sup>18</sup>, além de agir independentemente da condição mutacional das células tumorais<sup>1</sup>. O estímulo do sistema imune pode ocorrer de diferentes formas: por vacinação tumoral, transferência adotiva de células imunes ou por modificação do sistema imunológico para aumentar uma resposta<sup>6</sup>.

A vacinação tumoral é uma terapia que provoca uma resposta imune in vivo especificamente em direção a um antígeno associado ao tumor formulado na vacina<sup>6</sup>, com a finalidade de preparar o sistema imunológico contra uma proteína ou peptídeo que é superexpresso nas células cancerígenas<sup>14</sup>. As vacinas tumorais possuem alta especificidade, pois se baseiam na seleção de apenas antígenos associados a tumores, no

entanto, sua eficácia no CPNPC ainda é controversa<sup>6</sup>.

Já a imunoterapia adotiva, um subtipo de imunoterapia celular, consiste na expansão in vivo das células efetoras imunes autólogas específicas para o tumor antes da reinfusão no hospedeiro. Além de ser capaz de mediar a regressão tumoral, esse tratamento pode ser empregado para eliminar células tumorais residuais após ressecção cirúrgica<sup>23, 17</sup>. Foram relatadas imunoterapias adotivas de várias células assassinas e citocinas, incluindo células assassinas induzidas por citocinas (CIK), células CIK combinadas com células dendríticas (CIK-DC), células assassinas ativadas por linfocinas (LAK), linfócitos infiltrantes de tumores (TILs), interleucina-2 (IL-2)<sup>10, 21</sup>, células T ativadas assassinas e células dendríticas (AKT-DC), células *natural killers* (NKT) e células T γδ<sup>23</sup>. Contudo, sua terapêutica e eficácia também são questionáveis<sup>10</sup>.

As células assassinas induzidas por citocinas (CIK) são as mais utilizadas na imunoterapia celular em diferentes tipos de tumores, incluindo o câncer de pulmão não pequenas células<sup>21</sup>. As células CIK são efetoras imunológicas citotóxicas, mais especificamente, são linfócitos T natural killers<sup>18</sup>, que apresentam atividade citolítica e efeitos inibidores de crescimento contra uma ampla gama de células tumorais, além de restaurarem a imunidade celular em pacientes com CPNPC por meio do aumento de células T CD3+, células TCD3+ TCD4+, células NK e a proporção de células T CD4+/ CD8+<sup>21, 22</sup>. Ademais, a terapia com as células CIK após quimioterapias convencionais pode eliminar células tumorais

residuais que resistiram a essas drogas<sup>18</sup>. Estudos com células CIK combinadas a outras terapêuticas para o tratamento do CPNPC parecem demonstrar maior sobrevida dos pacientes, bem como melhor resposta objetiva quando comparadas a um grupo de pessoas que não utilizou a imunoterapia com essas células<sup>17</sup>. Vale ressaltar, entretanto, que as evidências atuais não permitem concluir se a terapia com células CIK melhora as respostas tumorais e as taxas de sobrevida no CPCNP<sup>21</sup>.

Outra modalidade de imunoterapia celular amplamente estudada é a de células dendríticas co-cultivadas com células assassinas induzidas por citocinas (DC-CIK), e pode ser uma nova estratégia terapêutica para o CPNPC. As células dendríticas (DCs), principais células apresentadoras de抗ígenos, capturam e processam抗ígenos associados a tumores. Além disso, essas células ativam linfócitos T citotóxicos específicos para o抗ígeno e induzem respostas imunes antitumorais. O sistema imunológico humano está envolvido no reconhecimento (DCs) e na eliminação (CIK) de células malignas. Assim, a combinação de DCs e CIKs resulta em consideráveis aumentos da imunidade e mostra atividade citotóxica mais eficaz do que o tratamento único com células CIK. Com a ajuda das DCs, as células CIK poderiam eliminar as células tumorais das seguintes maneiras: desintegração direta das células malignas; indução de apoptose das células malignas por secreção de numerosas citocinas; matando diretamente células malignas por meio da regulação da resposta imune<sup>18</sup>. A terapia com DCs-CIK aumentaria ainda as células T CD3 +, T CD4 +, NK e a proporção de células T CD4 + / CD8 +, diminuindo as células T CD8 + em pacientes com câncer de pulmão. Apesar dos possíveis benefícios, a avaliação da eficácia da imunoterapia com DC-CIK contra o CPNPC ainda não está clara e faltam indicativos para sua comprovação<sup>22</sup>.

As demais imunoterapias adotivas supracitadas, como as células assassinas ativadas por linfocinas (LAK), linfócitos infiltrantes de tumores (TILs), interleucina-2 (IL-2) e entre outras, são menos utilizadas do que as terapias com células CIK e DC-CIK e, da mesma forma, possuem eficácia controversa no tratamento de CPNPC. De maneira geral, as células LAK são células imunológicas efetoras e têm capacidade de matar células tumorais e linhas celulares tumorais resistentes à NK. Os linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) possuem atividade citotóxica. Já a IL-2 corresponde a um fator de ativação e crescimento de linfócitos T e representa uma importante citocina com funções essenciais na fisiologia da imunidade mediada por células, entre outras atribuições<sup>10</sup>.

Por fim, outra importante forma de estímulo ao sistema imune ocorre através dos chamados pontos de controle imunológicos (*immune checkpoints*), os quais visam bloquear a ação inibidora das células T causada por interações receptor-ligante<sup>13</sup>. Os anticorpos que bloqueiam esta via oferecem uma nova abordagem

promissora em oncologia, especialmente em CPNPC avançado<sup>4, 24</sup>, e por esse motivo são destaque desta revisão integrativa.

De particular interesse, duas moléculas de controle imunológico são conhecidas por inibir a resposta imune da célula T hospedeira e promover o crescimento do tumor metástase: a proteína de morte celular programada-1 (PD-1) e o linfócito citotóxico associado ao抗ígeno 4 (CTLA-4)<sup>14</sup>.

A proteína de morte celular programada 1 (PD-1) é um receptor de superfície das células T que inibe a resposta imunológica quando ligada aos seus ligantes (PD-L1 ou PD-L2) presente em células normais, bem como em células cancerígenas<sup>1</sup>. Quando PD-1 se conecta ao PD-L1, mutações somáticas codificadoras criam epítopos ou peptídeos identificados pelo sistema imunológico periférico para aumentar a imunidade antitumoral<sup>24</sup>. Os tumores de células pulmonares são capazes de escapar da resposta imunológica, suprimindo a ação das células T, de forma a regular a produção de ligantes de PD-1 e a ligação ao receptor PD-1<sup>13</sup>. Por esse motivo, a grande expressão de PD-L1 é associada à propensão a metástases, além de pressagiar mau prognóstico<sup>14, 4</sup>. Evidências demonstraram ainda que a expressão de PD-L1 pode representar um mecanismo dinâmico indutível/ adaptativo em tumores; uma resposta à pressão do sistema imunológico no microambiente tumoral, em vez de um marcador de evasão imunológica. Destaca-se que a expressão de PD-L1 não está significativamente correlacionada com a idade, gênero, histórico de tabagismo e características da doença (histologia ou grau patológico do tumor). Entretanto, a expressão elevada do ligante foi associada a pacientes mais jovens e com tumores de alto grau<sup>4</sup>. A inibição da via PD-1 / PD-L1 restaura a atividade das células T para atingir células tumorais<sup>2</sup>. Essa inibição do ponto de verificação PD-1 com anticorpos contra o receptor ou seus ligantes demonstrou resultados precoces em pacientes com CPCNP em vários ensaios de fase I<sup>14</sup>. A expressão de PD-L1 dentro do microambiente tumoral pode não ser o único fator que prenuncia a resposta a terapias anti-PD-1/anti-PD-L1. Alguns imunofenótipos têm mais probabilidade de responder a inibidores de PD-1 do que outros<sup>4</sup>.

Outro inibidor de *checkpoint* corresponde ao anti-CTLA-4, uma proteína de superfície que bloqueia a ativação de células T<sup>14</sup>. Enquanto o papel benéfico para o bloqueio do CTLA-4 no CPNPC permanece inconclusivo se administrado isoladamente, o bloqueio do PD1 provou ser eficaz no CPNPC. Embora os inibidores de checkpoints imunes apresentem-se como terapias promissoras, alguns pacientes não respondem a este tipo de tratamento<sup>6</sup>. Além disso, eles podem ocasionar efeitos colaterais imunológicos, especialmente quando usados para o tratamento de câncer de pulmão, dando ênfase às pneumonites, que representam cerca de 3- 6% dos efeitos adversos causados aos pacientes que recebem esse tipo de terapêutica<sup>13</sup>.

A terapia de segunda linha padrão foi transformada pela introdução de imunoterapia. Esses agentes apresentam significativos benefícios de sobrevida, especialmente em níveis mais altos de expressão de PD-L1, bem como melhores perfis de segurança<sup>2</sup>. Dois medicamentos anti-PD1 estão disponíveis: nivolumabe, um anticorpo IgG4, e o pembrolizumabe, também IgG4 humanizado. Os anticorpos anti-PD-L1 são IgG1 atezolizumabe, durvalumabe e avelumabe. Os dois principais anti-CTLA-4 atualmente existentes são o ipilimumabe e tremelimumabe, o segundo ainda não aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA)<sup>3</sup>.

O nivolumabe, como já mencionado, é um anticorpo IgG4 totalmente humanizado contra o PD-1 que aumenta a atividade antitumoral do sistema imunológico<sup>13, 24, 3</sup>. O fármaco demonstrou efeitos positivos no CPNCP, independentemente da quantidade de tratamentos antitumorais realizados anteriormente e da histologia do tumor, embora tenha se apresentado um pouco mais ativo em pacientes com o subtipo histológico de células escamosas. Além disso, a expressão de PD-L1 prevê a eficácia do tratamento com nivolumabe, entretanto, o benefício do medicamento é muito limitado em pacientes com expressão negativa de PD-L1, que pode ser pesquisada via análise imuno-histoquímica. Em suma, o fármaco tem o potencial de montar uma resposta imune dinâmica e contínua por um longo período em vez de uma morte temporária de células tumorais após a terapia pré-alvo ser administrada. Ademais, em estudos de meta-análises recentes, descobriu-se que mesmo os pacientes com mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou translocação de linfoma anaplásico quinase (ALK) também podem obter benefício com o nivolumabe, diante de progressão da doença após tratamento prévio dirigido a essas mutações. No geral, a terapia com nivolumabe foi bem tolerada na configuração de primeira linha. Relatórios descreveram 40% de eventos adversos de qualquer grau; no entanto, eram administráveis, especialmente se detectados precocemente. Os estudos com esta droga foram realizados em um período em que os tratamentos para CPNCP eram escassos. Com os resultados obtidos, a nova terapia foi considerada promissora<sup>1, 24</sup>.

O pembrolizumabe é um anticorpo IgG4 monoclonal humanizado contra PD-1 que demonstrou eficácia preliminar em pacientes com CPNCP avançado previamente tratado. Tanto o pembrolizumabe quanto o nivolumabe são aprovados no cenário de segunda linha, mas segundo apontam estudos, o pembrolizumabe pode ser a abordagem preferida em relação para a sobrevida global (SG) e taxas de resposta objetiva (TRO)<sup>14</sup>.

Atualmente, existem dois anticorpos anti-PD-L1 em destaque: atezolizumabe e durvalumabe. Esses anticorpos bloqueiam a interação entre PD-1 e PD-L1, não afetando a interação PD-1 e PD-L2<sup>14</sup>. No entanto, todos esses agentes direcionados aos checkpoints são ativos apenas em um subconjunto de pacientes cujos tumores abrigam alterações genéticas específicas<sup>1</sup>, a exemplo dos pacientes com alta expressão gênica associada a IFNγ, denotando imunidade pré-existente, que melhoraram resultados com atezolizumabe. Além disso, acredita-se que a expressão de PD-L1 possui um importante papel como biomarcador preditivo para orientar a seleção de pacientes para tratamento anti-PD-1 e anti-PD-L1<sup>4</sup>.

O ipilimumabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra CTLA-4, uma proteína de superfície que bloqueia a ativação de células T e vem sendo avaliado para o tratamento de CPNCP avançado. No entanto, ensaios clínicos usando esse fármaco como agente único em CPNCP não foram publicados. Consequentemente, a segurança e eficácia do ipilimumabe isolado no CPNCP ainda não são totalmente conhecidas<sup>14</sup>. Contudo, sabe-se que a associação entre ipilimumabe e nivolumabe melhorou a eficácia do nivolumabe como agente único, sem diferença significativa nos efeitos adversos. Com base nesse achado, a imunoterapia combinada (como nivolumabe mais ipilimumabe) pode se tornar estratégia padrão de grande eficácia no tratamento oncológico<sup>24</sup>.

A tabela a seguir (Tabela 2) sintetiza as principais indicações das monoterapias e terapias combinadas com os inibidores de *checkpoints* aprovadas pelo FDA<sup>8</sup> no período de 2010 a 2020 para o câncer de pulmão não pequenas células.

TABELA 2: IMUNOTERÁPICOS INIBIDORES DE PONTOS DE VERIFICAÇÃO IMUNOLÓGICOS APROVADOS PARA CÂNCER DE PULMÃO NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNCP) PELO FDA, 2020.

Medicamentos e Ano de aprovação	Ação	Indicações de Monoterapia	Indicações de terapias combinadas
Nivolumabe (Opdivo ®), 2014	Anti-PD1	Casos metastáticos, incluindo o subtipo escamoso, em progressão durante ou após quimioterapia à base de platina (2015)*.	Primeira linha em adultos para casos metastáticos ou recorrentes, associado a ipilimumabe e quimioterapia à base de platina, na ausência de aberrações de EGFR ou ALK (2020).
Pembrolizumabe (Keytruda ®), 2014	Anti-PD1	Casos metastáticos com expressão de PD-L1, em progressão durante ou após quimioterapia à base de platina (2016)*.	Primeira linha para casos metastáticos, associado a combinação quimioterápica específica, na ausência de aberrações de EGFR ou ALK (2018).

Primeira linha para pacientes em estágio III (que não são candidatos a ressecção cirúrgica ou quimiorradiação definitiva) ou metastático, com expressão de PD-L1, na ausência de aberrações de EGFR ou ALK (2019).

Atezolizumabe (Tecentriq ®), 2016	Anti-PD-L1	Casos metastáticos em adultos com progressão durante ou após quimioterapia à base de platina (2016)*.	Primeira linha em adultos para casos metastáticos não-escamosos, associado a combinação quimioterápica específica, com expressão de PD-L1, na ausência de aberrações de EGFR ou ALK (2019).
Durvalumabe (Imfinzi ®), 2017	Anti-PD-L1	Primeira linha em adultos para casos metastáticos, preenchidos critérios de alta expressão de PD-L1, na ausência de aberrações de EGFR ou ALK (2020).	Casos de pacientes adultos em estágio III irrессecável, cuja doença não progrediu após quimioterapia à base de platina e radioterapia concomitantes (2018).
Ipilimumabe (Yervoy ®), 2011	Anti-CTLA-4	Não possui.	Não possui.

\* PACIENTES COM ABERRAÇÕES EGFR OU ALK DEVEM TER PROGRESSÃO DA DOENÇA APÓS TERAPIA DIRIGIDA A ESTAS MUTAÇÕES PARA RECEBEREM NIVOLUMABE, PEMBROZILUMABE OU ATEZOLIZUMABE

## CONCLUSÃO

Devido à grande incidência do CPNPC e sua alta taxa de mortalidade, o conhecimento de novas terapêuticas disponíveis atualmente para esse tipo de neoplasia é de fundamental relevância. Nesse cenário, a imunoterapia ganha destaque nos últimos anos por apresentar maiores benefícios quando comparada a outros tratamentos. Entre outros fatores promissores, ela é capaz de diferenciar células normais das cancerígenas com grande especificidade e baixa toxicidade, aumentando, dessa forma, a sobrevida global do paciente. Ainda que exista uma ampla gama de alternativas nesse meio, é

importante que seja realizada uma avaliação integral e individual para cada paciente, ponderando riscos e benefícios. Atualmente os inibidores de checkpoints imunológicos são uma realidade no tratamento oncológico, com relevância ímpar no CPNPC. Os medicamentos atuantes nessa linha e aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) são o nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe, durvalumabe e ipilimumabe, os dois últimos sem indicação para monoterapia e terapia combinada a outros fármacos, respectivamente. Entretanto, a toxicidade e eficácia de cada terapia necessita de continuidade nas pesquisas<sup>14</sup>.

Mendes CD, Corrêa GL, Mehanna SH, Wendling LU. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2021;79(1):112-118.

**ABSTRACT** - OBJECTIVE: Identify and analyze the most current immunotherapies and their mechanisms of action in non-small-cell lung cancer (NSCLC). METHODS: Integrative literature review, guided by the question: "which immunotherapies are available and currently what are your goals in the treatment of CPNPC?". The database used was PubMed. The descriptors used were "cancer lung", "non-small-cell", "immunotherapy" and their respective in portuguese, using the boolean "and". By choosing only systematic reviews and meta-analyses, 78 articles were found. At the end, 18 publications were selected according to the eligibility criteria. RESULTS: In immunotherapy, two checkpoint inhibitors show promising results: programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1). While Nivolumabe and Pembrolizumab immunomodulators block PD-1 and increase the fight against cancer cells, Atezolizumab and Durvalumab amplify the immune response by blocking PD-L1. CONCLUSION: Currently, immunological checkpoint inhibitors are a reality in cancer treatment, with unparalleled relevance in CPNPC.

**KEYWORDS** - Cancer lung, Non-small cell, Immunotherapy.

## REFERÊNCIAS

1. Aguiar PN Jr, Santoro IL, Tadokoro H, et al. A pooled analysis of nivolumab for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer and the role of PD-L1 as a predictive biomarker. *Immunotherapy* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 21];8(9):1011-1019. doi:10.2217/imt-2016-0032.
2. Almutairi AR, Alkhatib N, Martin J, et al. Comparative efficacy and safety of immunotherapies targeting the PD-1/PD-L1 pathway for previously treated advanced non-small cell lung cancer: A Bayesian network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 21];142:16-25. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.07.004.
3. Berghmans T, Durieux V, Hendriks LEL, Dingemans AM. Immunotherapy: From Advanced NSCLC to Early Stages, an Evolving Concept. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 22];7:90. Published 2020 Mar 24. doi:10.3389/fmed.2020.00090.
4. Brody R, Zhang Y, Ballas M, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 19];112:200-215. doi:10.1016/j.lungcan.2017.08.005.
5. Chai T, Zhang P, Lin Y, et al. Postoperative adjuvant therapy for resectable early non-small cell lung cancer: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 19];98(30):e16468. doi:10.1097/MD.00000000000016468.
6. Dammeijer F, Lievense LA, Veerman GD, et al. Efficacy of Tumor Vaccines and Cellular Immunotherapies in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 19];34(26):3204-3212. doi:10.1200/JCO.2015.66.3955.

7. Ding M, Yang J. Therapeutic vaccination for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Med Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 21];31(4):928. doi:10.1007/s12032-014-0928-1.
8. FDA. Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications [Internet] 2020 [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/hematologyoncology-cancer-approvals-safety-notifications>.
9. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. Julho de 2016 [cited 2020 Jul 19]; 25 (3): 439-45. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.001. PMID: 27261907.
10. Mi D, Ren W, Yang K. Adoptive immunotherapy with interleukin-2 & induced killer cells in non-small cell lung cancer: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 21];143(Supplement):S1-S10. doi:10.4103/0971-5916.191738.
11. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Jul 20];103(3):463-473. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.006. PMID: 30955514.
12. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Levels of evidence [Internet] 2009 March [cited 2020 Jul 19]. Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
13. Peng TR, Tsai FP, Wu TW. Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 22];49:85-94. doi:10.1016/j.intimp.2017.05.019.
14. Shimanovsky A, Dasano CA. Updates on immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 22];14(4):411-418. doi:10.1517/14712598.2014.887675.
15. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 20] Jul;21(5):821-33. doi: 10.1111/resp.12789. *Epab* 2016 Apr 21. PMID: 27101251.
16. Wang J, Zou ZH, Xia HL, He JX, Zhong NS, Tao AL. Strengths and weaknesses of immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 22];7(3):e32695. doi:10.1371/journal.pone.0032695.
17. Wang M, Cao JX, Pan JH, et al. Adoptive immunotherapy of cytokine-induced killer cell therapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *PLoS One* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 19];9(11):e112662. Published 2014 Nov 20. doi:10.1371/journal.pone.0112662.
18. Wang S, Wang Z. Efficacy and safety of dendritic cells co-cultured with cytokine-induced killer cells immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2015 [cited 2020 Jul 19];28(1):22-28. doi:10.1016/j.intimp.2015.05.021.
19. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005 Dec;52(5):546-53. doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x. PMID: 16268861.
20. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart [Internet]. Lyon: OMS; 2015 [cited 2020 Jul 22]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Lung-Pleura-Thymus-And-Heart-2015>.
21. Xiao Z, Wang CQ, Feng JH, et al. Effectiveness and safety of chemotherapy with cytokine-induced killer cells in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials. *Cyotherapy* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 20];21(2):125-147. doi:10.1016/j.jcyt.2018.10.011.
22. Xiao Z, Wang CQ, Zhou MH, et al. Clinical efficacy and safety of CIK plus radiotherapy for lung cancer: A meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 21];61:363-375. doi:10.1016/j.intimp.2018.06.012.
23. Zeng Y, Ruan W, He J, et al. Adoptive Immunotherapy in Postoperative Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 21];11(9):e0162630. Published 2016 Sep 12. doi:10.1371/journal.pone.0162630.
24. Zhao B, Zhang W, Yu D, Xu J, Wei Y. The benefit and risk of nivolumab in non-small-cell lung cancer: a single-arm meta-analysis of noncomparative clinical studies and randomized controlled trials. *Cancer Med* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 22];7(5):1642-1659. doi:10.1002/cam4.1387.
25. Zhou L, Wang XL, Deng QL, Du YQ, Zhao NQ. The efficacy and safety of immunotherapy in patients with advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 22]; 6:32020. Available from: doi:10.1038/srep32020.

# Atendimento particular com valor reduzido?



Para quem não quer depender do SUS e não pode ou não quer pagar um plano de saúde, o SINAM é a solução.

Sem mensalidades, você pode escolher os médicos referenciados pela Associação Médica do Paraná para receber atendimento de consulta particular.



Rua Cândido Xavier, 561 - Água Verde - Curitiba - (41) 3019-8689



Médico  
Profissional  
de valor